



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Otizm Spektrum Bozukluğu Hastalarında *ADORA2A* Ekspresyon Profilinin İncelenmesi

Uzmanlık Tezi
Dr. Hilal AKKÖPRÜ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Murat Coşkun

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim süre içerisinde akademik dünyayı keşfetmemi ve bu heyecanı duymama vesile olan ve bilgisini her zaman cömertçe paylaşan anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım olan Doç. Dr. Murat COŞKUN' a,

Hasta bakma sanatını, esnekliği ve hoşgörüyü öğreten, adli psikiyatri konusundaki engin bilgi ve tecrübesini bize içtenlikle aktaran Doç. Dr. Nusret SOYLU' ya,

En önce kendi ruhsal dünyamızı tanıyarak, değişime kendimizden başlamamız gerektiğini ve ancak o zaman hastamızı anlayıp, ona faydalı olabileceğimiz düsturunu bize öğreten Prof. Dr. Behiye ALYANAK' a,

Bize karşı hep samimi ve anlayışlı davranan, her konuda elimizden tutan ve ailemizden biri olarak gördüğümüz Öğr. Üyesi Dr. İlyas KAYA' ya,

Tez konusunu belirmememde öncülük eden, bilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet Okay ÇAĞLAYAN'a,

Yaşamım boyunca yanımda olan, hep umut aşılayan, hayatımda oldukları için çok şanslı olduğum annem, babam, abim ve kız kardeşime,

Dostluğu ile bana güç veren, bilge kişiliği ve fedakarlığıyla hep yanımda olan Dr. Songül DERİN' e,

Bu süreçte emeğini, bilgisini benimle paylaşan ve yanımda duran Dr. Alper ALNAK' a,

Destek ve sevgilerini hiç eksik etmeyen arkadaşlarım Dr. Hüsna KAAN, Dr. Ayşe Tuğçe VARLI, Dr. Zeynepnur GÜLLE, Dr. Nurseda GÜLCÜ, Dr. Zeynep ZORLU ve Dr. Gökçe GÜLDİKEN ve adını sayamadığım asistanlığım süresince birlikte olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagog, hemşire, sekreter ve personelimize,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Tez için katkıda bulunmayı kabul eden hastalar ve ailelerine, klinikte geçirdiğim süre boyunca kendilerinden çok fazla şey öğrendiğim tüm çocuklara,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3 Klinik Özellikler	5
2.1.4 Etiyoloji.....	8
2.2 OTİZM ve GENETİK.....	15
2.2.1 Otizmde Genetik Mimari	15
2.2.2 Adenozin ve Reseptörlerine Genel Bakış	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Örneklem Seçimi	31
3.1.1 Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.1.2 Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	31
3.1.3 Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	32
3.1.3 Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	32
3.2 Gereç ve Yöntemler	32
3.2.1 Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Formları.....	32
3.2.2 Araştırmada Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri.....	33
3.3 İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
4.1 Sosyodemografik Verilerden Elde Edilen Bulgular	39
4.1.1 Vaka Grubuna İlişkin Bulgular	40
4.1.2 Kontrol Grubuna İlişkin Bulgular	41
4.1.3 Vaka ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	44
4.2 Kullanılan Ölçek ve Değerlendirme Araçlarından Elde Edilen Bulgular.....	45

4.3 Gen Ekspresyon Verilerine İlişkin Bulgular.....	48
5. TARTIŞMA	53
5.1 Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	53
5.2 ADORA2A Gen Ekspresyonu	55
5.2.1 ADORA2A Geninin Otizm ile İlişkisi	55
5.2.2 Genom Düzeyindeki İlişkiden İşleve	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	68
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	68
Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu	72
Ek-3: Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği	73
Ek-4: Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi	81
Ek-5: Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-5'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği	83
Ek-6: Etik Kurul Onayı.....	85
Ek-7: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi- Proje Özet Raporu	87
9. ÖZGEÇMİŞ	89

TABLolar VE ŐEKİLLER

Şekil 1. Housekeeping Genler ve <i>ADORA2A</i> Ekspresyon Profili.....	49
Şekil 2. <i>ADORA2A</i> ekspresyon verilerinin kontrol ve hasta örnekleri arasındaki ilişkiyi gösteren boxplot grafiği.....	50
Şekil 3. <i>ADORA2A</i> Beyin Transkriptom Verileri.....	59
Tablo 1. Ters transkripsiyon ön karışımının hazırlanması.....	37
Tablo 2. Ters transkripsiyon için ısı döngüleyici ayarları.....	37
Tablo 3. Vaka Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	41
Tablo 4. Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	43
Tablo 5. Ki-Kare Analizi ile Vaka ve Kontrol gruplarının Cinsiyet ve Yaş Açısından Karşılaştırılması.....	44
Tablo 6. Vaka ve Kontrol Gruplarının Temel Gelişimsel Basamakları Kazanma Açısından T-Testi ile Karşılaştırılması.....	45
Tablo 7. Vaka Grubunun ÇODÖ ve SDKL Puanları.....	45
Tablo 8. ÇODÖ ve SDKL Alt Boyutları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	46
Tablo 9. Vaka Grubunun Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-5' e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğinde Belirti Şiddetinin ÇODÖ ve SDKL toplam puanları ile ilişkisi.....	46
Tablo 10. Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-5'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğinde Belirti Şiddetinin ÇODÖ ve SDKL toplam puanları ile ilişkisi.....	46
Tablo 11. Anne ve Babanın Çocuğın Doğumundaki Yaşları ile ÇODÖ ve SDKL Toplam Puanları Arasındaki İlişki.....	47
Tablo 12. Olguların Cinsiyetlerine Göre ÇODÖ ve SDKL Puanlarının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 13. <i>ADORA2A</i> gen ekspresyonunun vaka ve kontrol grubu ortalamaları ve FC oranlarının t-test yöntemi ile incelenmesi.....	50
Tablo 14. Spierman Korelasyon Analizi ile <i>ADORA2A</i> Ekspresyonu ve DEHB Belirti Şiddeti ve ÇODÖ Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	51
Tablo 15 . Spierman Korelasyon Analizi ile <i>ADORA2A</i> ekspresyon verilerinin SDKL total ve alt puanları arasındaki ilişkisinin incelenmesi.....	51
Tablo 16. <i>ADORA2A</i> ekspresyon verilerinin her iki grubun dahil edilerek cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesi.....	52

Tablo 17. <i>ADORA2A</i> ekspresyon verilerinin regresyonu olan OSB vakaları ile olan ilişkisinin incelenmesi.....	52
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
ICD	International Classification of Diseases
DSM	The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
YGB	Yaygın Gelişimsel Bozukluklar
CNV	Kopya Sayısı Değişiklikleri
CDC	Center for Disease Control
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
SSS	Santral Sinir Sistemi
EEG	Elektroensefalografi
WGS	Tüm Genom Dizileme
WES	Tüm Ekzom Dizileme
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
NHGRI	Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü
AGS Consortium	Otizm Genom Projesi Konsorsiyumu
ZY	Zihinsel Yetersizlik
ADP	Adenin Difosfat
NAD+	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
ÇODÖ	Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği
SDKL	Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi
RNA	Ribonükleik Asit
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
cDNA	Komplementer DNA
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
FC	Fold Change
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
RT-PCR	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

SD	Standart Sapma
BTBR	BTBR T+ Itpr3tf/J
ROR γ t	Retinoid asit reseptörü ile ilişkili orfan reseptörü gama
STAT3	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
Foxp3	Forkhead box P3
CGS21680	2-p-(2-Carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine hydrochloride
SCH58261	7-(2-phenylethyl)-5-amino-2-(2-furyl)-pyrazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine
L-741,626	3- [4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]methyl-1H-indole
CDPPB	3-Cyano-N-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
22q11 DS	Di George Sendromu (22q11.2 delesyonu)
22q11.2 DupS	22q11.2 Duplikasyon Sendromu
D2	Dopamin 2 reseptörü
HVA	Homo Valinik Asit
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
ADORA2A	Adenozin 2A Reseptörü
ADA	Adenozin Deaminaz
ADK	Adenozin Kinaz

ÖZET

Arka Plan ve Amaç:

Otizm spektrum bozukluğunun etyopatogenezi hala aydınlatılamamış olsa da genetik faktörlerin bozukluk üzerindeki etkisinin belirgin ve çevresel etmenlerle ilişki içerisinde olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda otizmlili çocuk ve ergenlerde *ADORA2A* gen ekspresyon profilini inceleyerek fenotip üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem:

Çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış 93 kişilik vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 105 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Katılımcılarla gerçekleştirilen görüşmelerde sosyodemografik verileri, hastalık şiddetleri ve ilişkili sorunlar tarandı ve kan örnekleri alınarak gen ekspresyon düzeyleri Gerçek Zamanlı PZR yöntemi ile belirlendi. İstatistiksel analizler R ve Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programları (SPSS, 21.0) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular:

Araştırmada vaka grubunda yer alan katılımcıların %86' si erkek, %14' ü kadın olup, ay cinsinden yaş ortalaması $108,73 \pm 42,93$ ay iken, kontrol grubunda yer alan katılımcıların %86,7' si erkek, %13,3' ü kadın olup, ay cinsinden yaş ortalaması $110,65 \pm 46,33$ aydı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Gen ekspresyon analizlerinden elde edilen sonuçlara göre *ADORA2A* gen ekspresyonunun vaka grubunda kontrol grubundan daha az eksprese edildiği gösterildi (vaka ort=3,327492, kontrol ort=2,911496, fold change=1,334219333). İstatistiksel olarak bu değişimin anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001504$). Bunun yanı sıra vaka grubunda ÇODÖ semptom şiddeti ile *ADORA2A* ekspresyon düzeyi arasında anlamlı bir negatif yönde ilişki bulundu ($p= 0,038$). Ayrıca *ADORA2A* ekspresyon düzeyi ile SDKL-Yinelenen Davranışlar alt ölçeği arasında da negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,046$).

Sonuç:

ADORA2A geni ekspresyon profiline dair literatürde uzlaşılmış bir veri olmamasına rağmen, çalışmamızda saptanan sonuçlar bu genin ekspresyonunun otizm ile etyolojik açıdan ilişkili olabileceğine işaret edebilir. Aynı zamanda *ADORA2A* ekspresyon düzeyinin otizm belirti şiddeti ile negatif bir korelasyon göstermesi, bozukluğun spektrum boyutu ile de alakalı

olabileceğini gösterebilir. Sonuçlarımız sonraki çalışmalar için bir temel teşkil edebilecek ekspresyon düzeylerinin, daha büyük örneklem gruplarında tekrarlanmasını gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Otizm Spektrum Bozukluğu, *ADORA2A*, Gen Ekspresyonu.



ABSTRACT

Aim and Background:

Although the etiopathogenesis of autism spectrum disorder is still unclear, the effect of genetic factors on the disorder is known to be associated with significant and environmental factors. In our this study, we aimed to investigate the effects of *ADORA2A* gene expression profile on the phenotype in children and adolescents with autism.

Method:

A total of 93 subjects with OSD diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria and age and sex matched 105 control subjects were included in the study. Sociodemographic data, disorder severity and related problems were screened in the interviews with the participants and blood samples were taken and gene expression levels were determined by Real Time PCR method. R and Statistical Program for Social Sciences (SPSS for Windows, 21.0) were used for statistical analyses.

Results:

Mean age of patient group was $108,73 \pm 42,93$ months and 86% were male and 14% were female; while mean age of control group was $110,65 \pm 46,33$ months and 86,7% were male and 13,3% were female. Groups did not differ significantly in terms of gender and age. Gene expression analysis showed that *ADORA2A* gene expression was less expressed in the case group than in the control group (case mean=3,327492, control mean=2,911496, fold change=1,334219333) and this change was statistically significant ($p = 0.001504$). In addition, there was a significant negative correlation between CARS score severity and *ADORA2A* expression levels in the case group. ($p = 0.038$). There was also a negative correlation between *ADORA2A* expression levels and Aberrant Behavior Checklist-Repeated Behavior subscale ($p = 0.046$).

Conclusion:

Although there is no consensus data in the literature on the *ADORA2A* gene expression profile, the results of our study may indicate that the expression of this gene may be etiologically related to autism. At the same time, the negative correlation of *ADORA2A* expression level with autism symptom severity may indicate that it may be related to the spectral dimension of the disorder. Our results require that the expression levels, which may

serve as a basis for subsequent studies, should be repeated in larger sample groups.

Key Words: Autism Spectrum Disorder, *ADORA2A*, Gene Expression.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişim alanında belirgin yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici (stereotipik) davranışlar, sınırlı ilgi alanları ve kısıtlı işlevsellik ile kendini gösteren, nörogelişimsel bir bozukluktur. Bozukluğun etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, genel olarak genetik, epigenetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı kabul edilmektedir (1).

OSB ile ilişkili olabilecek aday genlerden birisi de 22. Kromozomun uzun kolu üzerinde 11.23 bölgesinde yer alan Adenozin Reseptörü 2A (*ADORA2A*) genidir. Adenozin, geniş bir fizyolojik fonksiyon yelpazesini düzenleyen, endojen bir pürin nükleozittir (2). Aynı zamanda doku hasarının bulunduğu yerlerde büyük konsantrasyonlarda bulunan bir sinyal molekülüdür ve nöroinflamasyon ile iskemik beyin hasarı üzerine etkileri bildirilmiştir (3, 4). *ADORA2A* ise adenozin reseptörlerinden biridir ve çeşitli nörotransmitterlerin salınımını, nöronal eksitabiliteyi, sinaptik plasitite ve glial fonksiyonları düzenler (5). En fazla dorsal ve ventral striatumda bulunmasına rağmen nükleus akümbens, olfaktor tuberkül, talamus, serebellum gibi diğer beyin bölgelerinde de eksprese edilmektedir (6). Özellikle striatumun otizmde kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlarla, sosyal ödül mekanizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8). Daha önce yapılan çalışmalarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Tourette sendromu, panik bozukluk, kafeinin indüklediği anksiyete gibi hastalıklarda *ADORA2A* gen polimorfizmleri saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise tekli nükleotit polimorfizmi olan rs2236634 *ADORA2A* geni birinci intronu üzerinde bulunduğu ve OSB semptomlarının fenotipik değişkenliği arasında, nominal bir ilişki saptandığı belirtilmiştir (9). Ancak bildiğimiz kadarıyla, genotipteki bu değişikliklerin transkriptomik düzeyde etkilerine dair literatür verisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda OSB aday geni olan *ADORA2A*'nin ekspresyon profilini inceleyerek OSB ile ilişkisini aydınlatmayı planladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri erken çocuklukta başlayan, sosyal etkileşim ve iletişim alanında belirgin yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici (stereotipik) davranışlar, sınırlı ilgi alanları ve kısıtlı işlevsellik ile kendini gösteren, yaşam boyu devam edebilen nörogelişimsel bir bozuktur. Hastalar arasında klinik durumun şiddeti, hafiften ağıra doğru değişen geniş bir aralıktadır.

“Otizm” terimi, yunanca “Autos” kelimesinden türemiştir ve “Kendi” anlamına gelmektedir. Bu terim ilk olarak 1911 yılında Bleuler tarafından kullanılmıştır. Hem dementia praecox hem de şizofreni hastalarında, “Hastanın kendi iç dünyasına çekilip, dış dünya ile olan ilişkilerini yitirme ya da en aza indirme” durumunu bu terimle ifade etmiştir. Daha sonra Kanner tarafından 1943 te ilk kez tanımlanacak olan “otizm” ise klinik bir tablo olması sebebiyle Bleuler’ inkinden farklıdır. Ayrıca Bleuler bu terimi erken adolesan çağ ve erişkin yaştaki hastaların mental durumlarına atıf yapmak için kullanmıştır (10).

1943'te ise Kanner “Affektif İletişimin Otistik Bozuklukları” başlıklı bir klinik vaka raporu yayınladı ve ilk kez bu yazıda otistik bozukluk belirtileri ile karşı karşıya kalan çocukların klinik grubunu bildirmek için “otizm” terimini kullandı (11). Yine bu yüzyılda çocukluk çağı şizofrenisi ile ilgili araştırmalar yavaş yavaş birikmiş ve 1908’ de Heller Sendromu (çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu) ilk kez bildirilmiştir. Ancak bazı araştırmacılar benzer rahatsızlıkları olan hastaları rapor etseler de Kanner, yukarıda belirtilen tanıya atıfta bulunmak için “Otizm” i kullanan ilk kişiydi. Bu bağlamda Kanner, bir sonraki yılda ortak belirtileri olan on bir çocuk hastadaki bu klinik duruma “Erken infantil otizm” adını vermiştir (1944) (12).

Asperger ise 1944’ te “Otistik psikopati” adlı vaka raporunda dört hasta sundu (13). Bu hastalar ile Kanner ‘in sunduğu hastaların belirtileri arasında rastlantısal bir örtüşme vardı. Asperger'in raporundaki hastalar, Kanner raporundaki hastalara benzer şekilde, başkalarıyla ilişki kurup sürdüremedikleri ve kısıtlı ilgi alanları olduğu halde, aynı zamanda Kanner hastalarından farklı olan iyi entellektüel kabiliyetleri ve daha az şiddetli dil gelişiminde gecikmeleri vardı (10).

1933 yılında ise Potter çocuklukta ortaya çıkan şizofreni ölçütlerini önermiştir (14).

Çünkü psikiyatri dünyasında otizm, yaşamın erken döneminde başlayan, şizofreninin alışılmışın dışında bir formu olarak görülmüştür . 1947’de Bender “Çocukluk şizofrenisi”, kısa bir süre sonra ise Mahler “Simbiyotik psikoz” kavramlarını kullanmışlardır (15).

“Otizm” terimi ilk olarak DSM' nin ilk baskısında ortaya çıktı (DSM-1: APA, 1952). “Otizm” bağımsız bir bozukluk olarak değil, çocukluk şizofrenisinin mental durumunu gösteren kelimelerden biri olarak yer almıştır. Uzun yıllar, karışık tanı terimleri ve alt sınıflamalar, “Çocukluk şizofrenisi” başlığı altında toplanmıştır. 1970’ lere gelindiğinde bebeklik döneminde başlayan bu bozuklukla çocukluk/ergenlikte başlayan psikozların çok farklı olması sebebiyle, bu iki durumu ayırt etme gereksinimi doğmuştur. 1980 yılında DSM-3’ te ilk olarak Amerikan Psikiyatri Derneği sınıflamasında “Yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB)” genel başlığı altında yer almıştır. Hem DSM-3 hem de DSM-3 R’ de (1987) YGB genel başlık olmuş, alt başlıklar ise “Otistik bozukluk” ve “Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk” u kapsamıştır. DSM-4 (1994)’ te bu alt başlıklara Rett bozukluğu, Dezintegratif bozukluk ve Asperger bozukluğu eklenmiştir (16). DSM-5’ te ise nörogelişimsel bozukluklar ana başlığı içerisinde, Otistik Spektrum Bozuklukları tanısı altında DSM-4’te mevcut olan Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (BTA-YGB) tanıları birleştirilmiştir. Rett Sendromu, MECP2 gen lokusundaki mutasyonla ilişkisinin aydınlatılması ve diğer YGB’lerden farklı bir klinik gidişata sahip olması nedeniyle bu kılavuzdan çıkarılmıştır. ICD sınıflandırma sisteminde de otizm tanısı zaman içinde değişime uğramış, ICD 9’da çocuklukta başlayan psikozlar başlığı ICD 10’ da YGB başlığı ile adlandırılmıştır .

DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri (17):

- A. “Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.
1. Sosyal - duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler).
 2. Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler).

3. İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, Örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranamamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

1. Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler).
2. Aynılıkta ısrarcılık, rutinelere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi).
3. Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler)
4. Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

- C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıcaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir).
- D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.
- E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.

Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

2.1.2 Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda ABD’de ve başka diğer yerlerde, tanı konmuş OSB prevalansının geçmiş yıllara oranla önemli ölçüde arttığı görülmüştür. 1960'lardan 1980'lere kadar yapılan çalışmaların çoğunda 10 000'de 2'den 5'e kadar değişen yaygınlık oranları bildirdiler. 2000'li yılların başında yayınlanan çalışmalarda ise, bu oran 10 000'de 30'dan 60'a kadar değişen aralıktaydı ve önceki çalışmaların sonuçlarına kıyasla 10 kattan fazla bir artış söz konusuydu (18).

Dünya genelinde yapılan daha güncel çalışmalarda ise değişen oranlarda artan bir sıklık göze çarpmaktadır. ABD’de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’nin (Center for Disease Control, CDC) 2002, 2012 ve 2014 yıllarında yaptıkları toplum tabanlı çalışmalarda 8 yaşındaki çocuklardaki görülme sıklığı sırasıyla % 0.66 , % 1.46 ve % 1.68 olarak rapor edilmiştir (19, 20). Son zamanlarda, Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'nde yer alan ev halkı örnekleminde ebeveyn raporlarına dayanarak doktorların tanı koymasıyla 3-17 yaş arası çocuklar için % 2.47'lik bir prevalans tahmin edilmiştir (21). İngiltere’de 2009'da yapılan bir ankete göre % 1.57'lik bir yaygınlık bildirilmiştir (22). 2011 yılında Güney Kore’de 7-12 yaş arası çocuklar için tahmini % 2,64' lük bir prevalansı bildirilmiştir (23, 24). Hindistan’da 2016 yılında anketler ve ev ziyaretleri ile yapılan, geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip bir epidemiyolojik araştırmada 1-30 yaşları arasında OSB prevelansı % 0,23 olarak saptanmıştır (25). Erkeklerde kadınlara göre 4 ya da 5 kez daha fazla OSB tanısı konduğu bilinmektedir (26).

OSB sıklığının muhtemel artma sebepleri; ilgili tanımlamaların, ölçütlerin ve değerlendirme araçlarının daha ayrıntılı hale gelmesi, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olma ile farkındalığın artması, tanı ve tedavi merkezlerine ulaşımın kolaylaşması, damgalanmanın azalması, ileri ebeveyn yaşı ve ileri derecede preterm doğum gibi az bilinen risk faktörlerinin artmasıdır (26).

2.1.3 Klinik Özellikler

Otizm spektrumu, özellikle spektrumun ılımlı ucunda belirsiz uç noktaları olan son derece heterojen bir fenotiptir. Çekirdek belirtilerden her birinin şiddeti OSB' li olan çocuklarda önemli ölçüde değişmektedir.

OSB için henüz güvenilir bir biyolojik belirteç olmamasına rağmen, erken davranışsal belirtiler hakkında çok şey öğrenilmiştir. Başlangıçta, OSB’ lilerin erken belirtileri üzerine yapılan araştırmalar çoğunlukla ebeveynlerin geriye dönük bildirimleri ve

erken ev videoları ile sınırlıydı (27, 28). Bununla birlikte, yüksek riskli bebeklere yönelik prospektif çalışmalarla geriye dönük bulgular yakın zamanda desteklenmiş ve OSB' lerin erken ortaya çıkışını anlamada önemli ilerlemeler sağlanmıştır (29).

OSB' li çocukların ebeveynleri genellikle ilk olarak 12-18 ayda kaygılanmaya başlarlar (30-33). Bununla birlikte ABD verileri ortalama tanı yaşının hala 4 olduğunu ve sosyo ekonomik düzeyi daha kötü olan ailelerde muhtemelen daha geç dönemlerde tanı konduğunu belirtmektedir (34, 35).

OSB tanısı konan çocukların ebeveynlerinden bazıları, hayatın ilk birkaç ayında gelişimsel farklılıkları hatırlayabilse de, ikinci yılda daha büyük bir oran söz konusudur (36, 37). Ebeveynlerin, olası bir işitme problemi olarak algılanabilecek gecikmiş konuşma ve dil gelişimi ile ilgili endişeleri olsa da, hatırladıkları endişe türlerinde de değişkenlik vardır (adıylas seslenince cevap vermeme)(33). Diğer kaygılar davranışsal reaktivitede aşırılıklar ve sosyal iletişim, oyun ve motor gelişiminde duraksamadır (38). Endişeler ayrıca uyku ve beslenme ile ilgili olarak da ifade edilebilir (28). Ayrıca otizmli çocukların % 20 ila % 50' sinde, ebeveynler genellikle 18 ay dolaylarında konuşma ve/veya sosyal-duygusal iletişim kaybını içeren bir regresyon paternini retrospektif olarak tanımlamaktadır (35).

Erken ev videolarının analizinde daha sonra OSB tanısı konan çocukların bazılarının ilk doğum günlerinde veya kısa bir süre sonra atipik gelişim belirtileri gösterdikleri izlenimi edinilmiştir (27). Yine, kanıtlar çoklu gelişimsel alanlarda aksamalara işaret etmektedir. Sosyal iletişimsel bulgular sosyal yönelimin atipik paternlerini, ortak dikkati, takliti ve duygulanım regülasyonu (artmış olumsuz duygulanım ve belirsiz duygulanım ve jestlerin azalmış kullanımı) içerir (35). Daha sonra OSB tanısı konan bebeklerde, zihinsel retardasyon tanısı konan bebeklere kıyasla amaca yönelik oyunun esnekliği, çeşitliliği ve uygunluğunun azaldığı gösterilmiştir (39).

9 aylıktan önce OSB' li olan çocuklar, sosyal davranışlarda (örneğin, göz göze gelmekten kaçınma veya nadiren insanlara bakma, duygusal ifadenin yokluğu ve kötü sosyal girişim) ve hareketlilikte (örn. hipoaktivite) gelişimsel bozulma belirtileri gösterebilirler. OSB' li olan çocukların % 87.5' inin ilk doğum günlerinden önce bu belirtileri gösterdiklerini tahmin edilmektedir (35). Bir yaşına girdiklerinde ise tipik olarak gelişim gösteren veya mental retardasyonu olanlardan, adlarına daha az sıklıkta yanıt vererek ve diğer bireylerin yüzlerine daha az bakarak, farklılaşabilirler (40). Ek olarak, bu çocuklar, tipik gelişen çocuklara göre, ilgi uyandırma ya da paylaşımı için daha az işaretleme jestini kullanırlar (28).

Konuşma gecikmesi de bir diğer önemli bir sorundur. Özellikle buna eşlik etmesi beklenen iletişim kurma arzusu ve jestler gibi sözel olmayan telafi edici çabaların eksikliğinde, OSB' nin bir özelliği olarak görülmüştür. Ancak, daha hafif semptomları olan çocuklar, özellikle de normal bilişsel becerileri olan çocuklar biraz konuşabilir. Konuşmaları işlevsel veya akıcı olmayabilir ve iletişim amacından yoksun olabilir. Favori video veya televizyon programlarından senaryolar içerebilir ve stereotipik olabilir. Yine annenin (veya bakımverenin) sesinin tanınmaması, seslendirmeleri göz ardı etmek (isme cevap verilmemesi gibi), ancak çevresel sesler için keskin bir farkındalık, babıldamanın 9 aylıktan sonra başlaması, konuşma öncesi hareketlerin azalmış ya da hiç kullanılmıyor olması (sallama, işaretleme, gösterme),“oh” veya “huh” gibi hoşnutluk ifadelerinin olmayışı da erken dönem OSB belirtilerindendir (41).

Literatür otizme eşlik eden durumları dört geniş kategoriye ayrılmaktadır. Bu konular fiziksel durumlar, diğer psikiyatrik sorunlar, zorlayıcı davranışlar ve mental retardasyonu içermektedir. OSB' nin çekirdek semptomları ve eşlik eden bu sorunların kümülatif etkisi, gelişim ve günlük uyumun önündeki başlıca engellerdir. Ayrıca OSB'de semptomların örtüşmesi ve belirsiz semptom olması, eşlik eden durumların tedavisini, araştırmalarını, tahmini yaygınlık oranlarını daha karmaşık hale getirmektedir (42).

OSB' ye eşlik eden problemler arasında en yaygın olanı mental retardasyondur. OSB tanısı olan çocukların % 66' sında IQ testi değerlerinin 70' in altında olduğu tespit edilmiştir. Yaşam boyu epilepsi prevalansı ise % 7,0 ile % 44,4 arasında değişmekte olup, riski genel popülasyona göre yedi kat artmıştır (43). Burdaki anahtar risk faktörü ise zihinsel yetersizliktir ve bu da OSB' de epilepsi riskini 3-5 kat arası artırmaktadır (44).

OSB' li gençlerin hem genel popülasyona göre hem de OSB tanısı almayan ancak psikiyatrik başvurusu olan gençlere göre daha yüksek oranda psikiyatrik semptomlara sahip oldukları bilinmektedir. Her ne kadar prevalans oranları tanısal yöntemle ve başvuru kaynağına bağlı olarak değişse de, OSB' li gençlerde % 70-72 oranında en az bir eşlik eden psikiyatrik bozukluk olduğu ve bunlardan en yaygın olanların ise anksiyete ve duygudurum bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) olarak belirtilmiştir. Ayrıca yaş, entellektüel kapasite, cinsiyet gibi bireysel farklılık faktörleri, birlikte ortaya çıkan semptomların görünümünü etkileyebilir (42).

Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde, OSB' li gençlerin % 40' ında anksiyete bozukluğu bulunduğu , % 24' ünde ise en az iki anksiyete bozukluğu eşlik ettiği bildirilmiştir

(45). Daha da önemlisi bilişsel açıdan daha iyi olan olan OSB' li gençlerde eş zamanlı anksiyete varlığı; sosyal işlevsellik eksikliği, depresif belirtiler, kendine zarar verme ve ailesel stress ile ilişkilendirilmiştir. Fakat bilişsel açıdan daha kötü olan OSB' li gençlerdeki spesifik korkular; somatik problemler, dürtüsellik, hiperaktivite, davranış ve öğrenme problemleri ile ilişkilendirilmiştir (42). Eşlik eden herhangi bir depresif bozukluk türü için yaygınlık oranları ise çocuklarda ve ergenlerde % 0,9–29 arasında değişmektedir (46-48). DEHB prevalansı % 21-30, KOKGB % 25 oranında eşlik etmektedir (47, 49, 50).

2.1.4 Etiyoloji

OSB çoğul etmenlerin etkileşimi sonucu gelişen bir beyin bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Günümüze dek etyolojiyi aydınlatmak için birçok çalışma yapılmasına rağmen, otizmin etyolojisi hala bilinmemektedir. Aşağıda otizmin etyopatogenezi ile ilgili konular sunulacaktır.

2.1.4.1 Genetik etmenler

1940'lardan günümüze otizm etiyolojisinin anlaşılması, gelişimsel biyoloji ve genetik alanındaki bilimsel ilerlemenin dönemlerini yansıtmıştır. 1960'larda ve 1970'lerde yapılan popülasyon çalışmaları, otizmin biyolojik ve genetik temelini açık bir kanıttır. 1980'lerde ve 1990'larda genetik testlerdeki ilerleme, otizmlili bazı hastalarda spesifik genetik markerları belirlemeye başladı. Bağlantı çalışmalarından sitogenetik, moleküler sitogenetik, moleküler ve şimdiki genomik testlere kadar olan ilerlemeler, otizmle ilişkili genomik “sıcak noktalar” ın belirlenmesinde çok uyumlu olmuştur. Otizm en kalıtsal nörogelişimsel bozukluklardan biridir (51).

Ailelerdeki nüks riski, ikiz çalışmaları, kromozomal bozukluklar ve nadir genetik sendromlar ile birlikte ortaya çıkması OSB'nin genetik yapısına dikkati çekmiştir. Alta yatan patojenik mekanizmaları aydınlatmak için yapılmış sayısız çalışma temelinde, güçlü genetik bileşenlere sahip bir bozukluk olduğunu kabul etmektedir (52). Aynı zamanda, monozigotik ikizler arasında % 70'lik (% 36-% 95 aralığında) ve dizigotik ikizlerde % 3'lük (% 0-%31 aralığında) varan konkordans oranı da bu düşüncüyü desteklemektedir (53). Kardeş ve ikiz çalışmalara dayanarak, otizmin genel kalıtlabilirliğinin ise yaklaşık % 90 olduğu tahmin edilmektedir (51).

OSB' nin genetik yapısını tanımlamak için son birkaç yılda beş önemli bulgu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Birincisi nadir tek nükleotid varyantlar, kopya sayısı değişiklikleri (CNV), kromozomal anormallikler ve yaygın polimorfik varyasyon gibi bir

dizi mutasyon mekanizmalarının OSB' ye genetik katkısıdır. İkincisi, normal gen dozunu bozan yüksek penetran de novo varyasyonların, OSB riski üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğidir. Üçüncüsü, tekrarlayan yeniden düzenleme bölgelerinin, OSB vakalarının önemli bir kısmında meydana geldiği ve onların fenotipik etkilerinin zaman zaman bölgedeki tek bir güçlü etki odağına atfedilebileceğidir. Dördüncüsü, OSB' ye katkıda bulunan genler, çeşitli biyolojik yolları temsil eder ve sadece sinaptik işlevde rol oynayan elemanları değil, aynı zamanda transkript ifadesinin ve epigenetik modifikasyonun global düzenlemesinde yer alan genleri de kapsar. Sonuncusu ise OSB ile ilişkili birçok gen, nörogelişimsel anormallikler ile psikopatolojilerin geniş bir yelpazede risk paylaşımlarıdır (54).

Otizmin tanımlanmış genetik nedenlerin oranları; kromozomal anormallikler için % 5, CNV (submikroskopik delesyonlar ve duplikasyonlar) için % 10-20 ve tek gen bozuklukları içinse % 5 tir. Yani standart tıbbi genetik değerlendirme tekniklerini kullanarak, otizm spektrumundaki çocukların % 20-25'inde genetik bir neden tanımlanabilir. Geri kalan %75-80 ise genetik olarak hala sebebi bilinmemektedir (55).

2.1.4.2 Nöroanatomik Etmenler

Şu anda, otizmin nöropatolojisinin en önemli teorilerinden biri, beynin erken postnatal yaşamda erken bir büyüme dönemine maruz kalması ve ardından yaşa bağlı büyümede bir yavaşlamanın olmasıdır (56). OSB' li çocukların % 20' sinde makrosefali gözlenmektedir (52). Doğumda normal veya daha küçük baş çevresi 12 aylıktan başlayarak büyüme oranında bir artış izlenir. Mevcut MRG çalışmaları, otizimli (18 ay-4 yaş arası) küçük çocukların toplam beyin hacminde % 5-10' luk anormal genişlemeye sahip olduğunu göstermektedir, fakat bu genişlemenin daha sonraki çocukluk ve ergenlik dönemlerinde devam edip etmediği henüz net değildir (57).

OSB' li bebeklerin 6-9 ay içinde anlamlı derecede daha fazla BOS' a sahip olduğu bildirilmiştir. 6. ayda ki BOS miktarı, bireylerin 24 ay veya daha sonra otizm tanısı konulduğunda daha şiddetli otistik semptomları da öngörmüştür (58). Erken beyin büyümesinin, OSB' de önemli derecede artmış beyaz madde hacmi ile birlikte olduğunu ve bu tür beyaz madde artışının, özellikle kortikal tabakanın çok yakınında bulunan bölümlerde belirgin olabileceğine işaret eden kanıtlar vardır (59).

Otizmin altında yatan santral sinir sistemi bileşenleri dört gruptur. Birincisi medial, orbitofrontal ve inferior-frontal korteksler, posterior parietal korteks, superior temporal

sulkus ve fusiform girusu içeren fronto-temporal ve fronto-parietal bölgelerdir. İkincisi amigdala-hipokampal kompleks, talamus ve singulatı içeren limbik beyin bölgesidir. Üçüncüsü bazal gangliyonun kısımlarını içeren fronto-striatal devre, anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteks ve son olarak da serebellumdur (60).

Serebellum, otizmdeki anatomik anormallikler için oldukça önemli bir bölgedir. Otizmde MRG çalışmaları ile serebellar vermiş ve hemisferlerin hipoplazisi bulunurken, otopsi çalışmalarında ise serebellar purkinje hücrelerinin sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Bu anatomik değişikliklere paralel olarak, basit bir motor görev sırasında serebellar aktivasyon artarken, selektif dikkat gerektiren görevler sırasında önemli ölçüde azalır. Serebellumun OSB' deki varsayılan rolü duyusal ve motor disfonksiyonlarla sınırlı olsa da, otizmin temel semptomlarıyla ilişkili olduğu giderek daha açık bir hale gelmektedir (52).

Serebral korteks, OSB' de sıklıkla etkilenen başka bir beyin bölgesidir. Serebral kortekste anormal genişleme veya hiperplazi OSB' li küçük çocuklarda yapılan MRG çalışmalarında bildirilmiştir (52). Ayrıca otizimli çok küçük çocuklarda yapılan iki çalışmada (1.5-4 yaş), beyaz cevherin gri cevherden daha fazla artış gösterdiği bulunmuştur (61, 62). Frontal, temporal ve pariyetal loblarda gri ve beyaz cevherde genişleme bildirilmiş olsa da, en tutarlı ve en büyük artış frontal loblarda bildirilmiştir. Özellikle dorsolateral prefrontal ve medial frontal kortekste daha fazla artış olduğu belirtilmiştir (57).

Otizimli erkek çocuklarda (36-56 aylık) amigdalanın geç çocukluk dönemi boyunca devam eden, erken bir büyümesinin olduğu ve bu büyümenin % 13-16 oranında olduğu saptanmıştır. Son zamanlardaki çalışmalar otizmde amigdala genişlemesinin daha şiddetli anksiyete, daha kötü sosyal ve iletişim becerileriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (57). Yine otizmde kaudat hacminde de bir artış bulunmuş ve bu büyüklüğün sınırlı, tekrarlayıcı davranışların derecesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (63).

Aynı zamanda otistik beyinlerde erken beyin gelişim döneminde frontal lob, parietotemporal lob, serebellum, subkortikal limbik yapılar gibi bölgelerde hücrel mimari organizasyonda normalden sapmalar görülür (52). Yapılan çalışmalarda otizmde korteksin kolumnar organizasyonunun nörotipik kontrollerden farklı olduğu bulunmuştur. Kortikal mini-kolonların genişliğinde bir azalma, OSB' nin bir mini-kolon patolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Minikolumnar farklılıklar sadece frontal ve pariyetal loblarda değil, aynı zamanda primer duyusal bölgelerde (örneğin primer işitsel korteks) de gözlenmiştir (60).

2.1.4.3 Prenatal/Natal ve Postnatal Etmenler

Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda otizmin % 35-40' ının genetik faktörler tarafından, geri kalan % 60-65' inin ise prenatal, perinatal ve postnatal çevresel faktörler gibi diğer etmenlerden kaynaklanmasının muhtemel olabileceği belirtilmiştir (64, 65). Yapılan bir metaanalizde bunlardan anne ve baba yaşı ≥ 35 yıl, anne ve babanın ırkının beyaz ve Asyalı olması, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, anne ve babanın üniversite mezunu olması, düşük tehdidi, antepartum kanama, sezaryen doğum, gebelik yaşı ≤ 36 hafta olması, spontan ya da indüklenmiş makat prezentasyonu, preeklampsi ve fetal distres, düşük doğum ağırlığı, postpartum kanama, erkek cinsiyet ve beyin anomalisinin otizm ile ilişkili olduğu; parite ≥ 4 ve kadın cinsiyetin ise otizm için koruyucu faktörler oldukları bulunmuştur (66).

Mevcut kanıtlar aşılama, anne sigara içimi, timerosal maruziyeti ve muhtemelen yardımcı üreme teknolojileri gibi birçok çevresel faktörün OSB riskiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak ileri ebeveyn yaşı OSB açısından daha yüksek risk ile ilişkilidir. Travma, iskemi ve hipoksiyle ilişkili doğum komplikasyonlarının da OSB ile ilişkisi güçlü iken; maternal obezite, maternal diyabet ve sezaryen gibi diğer gebelikle ilişkili faktörler OSB riski ile daha az güçlü (ancak anlamlı) ilişki göstermiştir (67).

Bir başka meta-analizde ailede otoimmün hastalık öyküsünün bir sonraki nesilde OSB riskini artırdığını göstermiştir. Otoimmün tiroid hastalığı, diyabet, psöriyazis ve romatoid artrit aile öyküsü OSB riskinde ortalama % 49-64'lük bir artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (67, 68).

Hem prospektif hem de retrospektif tasarımla yapılan çalışmalar, maternal valproat kullanımının, OSB ve diğer birçok nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar sağlamıştır. Ayrıca valproatın, diğer antiepileptiklere göre daha kötü bir nörogelişim ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (67).

Çevresel maruziyet nöral tüpün oluşumu ve kapanması, hücre farklılaşması ve göçü, kortikal mini kolonlar, sinaptogenez ve miyelinizasyon gibi yapıların oluşumu dahil olmak üzere farklı aşamalarındaki beyin gelişimini etkileyebilir. Bunlara gen ilişkili etki, oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi/iskemi, endokrin bozulma, nörotransmitter değişiklikleri ve sinyal yollarıyla etkileşim aracılığıyla sebep olabilir (67).

Folik asit ve omega 3 eksikliğinin zararlı etkileri konusundaki derlemeler şu an için yetersizdir. D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok OSB 'li bireylerdeki kan

düzeyine bakılarak yapılmıştır ve genellikle eksikliği olduğu bulunmuştur. Ancak OSB' li bireylerin annelerindeki D vitamin düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar çok azdır ve herhangi bir sonuç için örneklem büyüklükleri oldukça küçüktür (67, 69). Güncel birkaç çalışma fetalat maruziyetinin yanı sıra organofosfat pestisitlerin OSB açısından potansiyel bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (69).

2.1.4.4 Nörokimyasal Etmenler

Otizmin gelişimsel hiperserotonemi modeli, OSB' li çocukların üçte birinin kanında yüksek düzeyde serotonin olduğunu saptayan Patricia Whitaker-Azmitia tarafından ortaya atılan ilk hipotezdir. Hiperserotonemi aslında otizmde en tutarlı nörokimyasal değişikliktir. OSB' li bireylerin birinci derece akrabalarında da hiperserotonemi bulunmaktadır ve ailelerde otizm nüks riski ile ilişkilidir (70). Ayrıca serotonerjik nöron sistemindeki anormalliklerin, otizm spektrum bozukluklarının erken evrelerinde gözlemlenen uyku / uyanıklık döngüsü, kötü sosyal beceriler, yeni ortama uyum sağlama zorluğu ve bozulmuş bilişsel işlev ile ilgili olduğu belirtilmektedir (71).

Otizimli çocuklarda temelde iki farklı tipte serotonerjik anormallik saptanmıştır. Beyindeki serotonin miktarı doğumdan sonraki 2-5 yıl arası döneme kadar artış gösterir. Daha sonra azalmaya başlayarak, daha önce ulaştığı pik seviyesinin % 50' sine gelerek, bir erişkin seviyesine iner. Yani normal gelişen çocuklarda bu dönemde serotonin miktarı erişkin döneminin 2 katına çıkar. Ancak OSB' li bireylerde bu artış 1,5 kat oranında ve pik dönemi 2 ila 15 yaşları arasında olur. PET görüntüleme yöntemleri kullanılarak elde edilen bu veriler, insanların erken çocukluk döneminde bir yüksek beyin serotonin sentezi kapasitesi geçirdiğini ve otistik çocuklarda bu gelişim sürecinin bozulduğunu öne sürmüştür. Bildirilen ikinci tip anormallik ise beyin serotonin sentezindeki fokal anormallikler ile ilgilidir. Frontal korteks, talamus ve serebellumda serotonin sentez asimetrileri otizmi olan çocuklarda gözlemlendi ve bu otizmde dentatotalamokortikal yolun rolünü de ortaya koymuş oldu. Serotonerjik sistemde küresel ve fokal olarak anormal asimetrik gelişim, hemisferik yanlılıkta nöral devrelerin yanlış organize olmasına yol açabilir (72).

Noradrenerjik sistem açısından bakıldığında ise otizimli bireylerin kanlarında noradrenalin metabolitlerinin kontrol grubuna göre daha çok yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Ancak BOS' a bakıldığında kontrol grubundan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Genel olarak, çalışmalar noradrenalinin, otizmin nedenleri ve semptomlarında çok önemli olmadığını göstermiştir (72). Postmortem beyine bakıldığında, serebral kortekste muskarinik reseptörlerde önemli bir azalma ve nikotinik reseptörlerinde potansiyel

anormallikler bildirilmiştir. Glukokortikoid ve opioidlerle ilgili ise tutarlı verilere ulaşılamamıştır. Dopamin metaboliti homovalinik asit(HVA) seviyelerini ölçen çalışmalarda, BOS' da HVA seviyelerinde önemli bir artış olduğu ve daha yüksek HVA seviyesinin hiperaktivite ve daha ciddi stereotipik davranışlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ancak şu anda otizmde santral dopamin artışı hala şüphelidir (73).

GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerin dengesi; ana hücrelerin, piramidal hücrelerin ve internöronların beyindeki yerlerini almalarını sağlayarak, korteksin normal yapılanmasını kolaylaştırır (74). GABA'nın sentezindeki ana sınırlayıcı faktör olarak kabul edilen glutamik asit dekarboksilazın ise, otizmlı bireylerin serebellar ve parietal bölgelerinde % 48-61 oranında azaldığı gösterilmiştir. Yine otizmdeki postmortem çalışmalarda serebellum ve limbik sistemde hücresel gelişim anormallikleri olduğu bildirilmiştir (75). Bu alanlar glutamat reseptörlerine sahiptir ve glutamat reseptörlerinin aşırı aktivitesi eksitotoksisteye neden olabilir. Bu farklılıklar otistik hastaların glutamat/GABA dengesinde anormallikler olduğuna işaret edebilir. Ancak GABA ve glutamat nörotransmitterlerindeki dengesizliğin otizmin etiyojisine nasıl katkıda bulunduğu henüz açık değildir (76).

2.1.4.5 Nörofizyolojik Etmenler

Epilepsi otizmde en sık görülen nörolojik komorbiditedir ve epilepsinin her türü görülebilmektedir. Erken başlangıçlı gelişimsel ensefalopatik epilepsilerin bazılarında otizmin yüksek sıklığı ve otizmi olan çocuklarda interiktal EEG deşarjlarının yüksek prevalansı, otizm ve epilepsi arasındaki ilişkinin kanıtı olarak gösterilmektedir. (77) Ayrıca otizme epilepsinin eşlik etme sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olması, otizmin kendisinin artan bir epilepsi riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (78). Ailede epilepsi öyküsünün ve annenin gebelikte psikiyatrik problemlerinin olması, otizmdeki epilepsi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (79). Epileptiform anormalliklerin sıklığı, otistik semptomların şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir (80). Aynı zamanda EEG anormallikleri ve nöbetlerin, mental retarde otizm olgularında daha sık olduğu görülmüştür (81).

Otizmlı çocukların % 20-70' inde epileptiform anormallik; % 10-40' ında ise epilepsi eşlik ettiği yazarlar tarafından vurgulanmıştır. Otizmde epilepsi başlangıcının pik yaptığı iki dönem vardır: birincisi 5 yaşından önce ve diğeri 10–12 yaşından sonradır. Çoğu vakada ise 10 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Serebral palsi ve zihinsel engelli gibi statik süreçleri olan bireylerde epilepsi prevalansı yaşla birlikte azalmaktadır. Ancak otizmde epilepsi oranının yaşla artması (özellikle ergenlik döneminde) bu bireylerde devam eden dejeneratif bir süreç olasılığını düşündürmektedir (77). Ayrıca epilepsisi olan otizmlı bireylerde bu

durumun genellikle yetişkin yaşta da devam ettiği, yalnızca % 16' sında bir remisyon meydana geldiği bildirilmiştir (82).

Birçok çalışmada otizmdeki regresyon ile epilepsi/epileptik aktivite arasındaki ilişki araştırılmışsa da, bu konuda henüz tutarlı bir veriye ulaşılamamıştır (77).

2.1.4.6 İmmünolojik Etmenler

Otizmde immünolojik fonksiyondaki yoğun değişiklikler, hem çocuk hem de yetişkin bireylerde tanımlanmıştır. Bunlar beyinde devam eden nöroinflamasyon, BOS ve kanda artmış pro-enflamatuar sitokin profili, beyine özgü oto-antikorların varlığının artması ve değişmiş immün hücre fonksiyonu olarak sıralanabilir. Ayrıca, bu immünolojik tepkiler, otizmin çekirdek belirtileri ve bunlardan özellikle sosyal etkileşim ve iletişim alanındaki zorluklarla ilişkilidir (83).

Birçok OSB hastasının beyin ve BOS' unda TNF- α , IL-6 ve MCP-1 gibi inflamasyon mediatörleri saptanmıştır (84). OSB hastalarının beyinde IL-6 ekspresyonun yüksek olduğu ve farelerde serum IL-6 düzeyi artışının bir OSB fenotipinin ekspresyonu ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Yine farelerde maternal immün aktivasyonun yavrularında IL-6 ile IL-17 artışına yol açtığı, immün disregülasyona ve OSB ile ilişkili davranışlara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (85). Bu sitokinler KBB' i bozabilir ve spesifik beyin alanlarında “fokal ensefalite” neden olabilir. Ve böylece otizm patogenezinde katkıda bulunabilir (86).

Fetal beyin proteinlerine yönelen dolaşımdaki oto-antikorlar ise, OSB hastalarının yaklaşık % 30' unda saptanmıştır (86). 3 yaşındaki otizmi olan çocukların % 42' sinde GABAerjik serebellar nöron proteinlerine karşı plazma antikorları olduğu bildirilmiştir (87). Ayrıca beyin otoantikorlarının varlığı ile alerjik semptomlar arasında güçlü bir istatistiksel korelasyon tanımlanmıştır (88). Croonenberghs ve arkadaşları otizmi olan çocukların albümin ve gamma globulin konsantrasyonlarının anlamlı derecede arttığını ve ayrıca IgG alt sınıfları olan IgG2 ve IgG4' ün de anlamlı şekilde arttığını saptamışlardır (89). Bu çok sayıdaki otoantikor üretimi, dolaylı olarak otizmde rol oynayan B hücrelerine işaret etmektedir.

Hücrel immün sistemde ise azalmış T lenfosit sayıları ve T_{helper} hücrelerinin T_{supresör} lere olan oranının değişmesi, en erken görülen bulgulardan biridir (90). Daha yakın zamanlı başka bir çalışmada HLA-A*02 ve HLA-DR β 1*11 alleleline sahip otizimli hastalarda, naif

CD4⁺ hücrelerinde anlamlı azalma ve hafıza CD4⁺ T hücrelerinde bir artış şeklinde, lenfosit alt gruplarında değişiklik gözlenmiştir (91). Diğer bir çalışmada otizmde hem Th2 hem de Th1 sitokin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (92).

2.1.4.7 Epigenetik Etmenler

Epigenetik alanı, farklı genlerin susturulabileceği veya ifade edilebileceği gen ekspresyonlarını inceler. Bu durum hem fizyolojik hem de patolojik sonuçları olan çeşitli fenotiplere neden olabilir. Epigenetik düzenlemede yer alan ana işlemlerden ikisi histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu / demetilasyonudur (93). Histon proteinlerinin etrafına sarılı olan DNA'nın transkripsiyon amacıyla açılabilmesi için, asetillenmesi veya fosforilasyonu ise histon modifikasyonudur (94).

Gelişim aşamasında epigenetik mekanizmadaki zamansal değişiklikler, öncül hücrelerin spesifik olgunluk durumlarına farklılaşmasını çok ince bir şekilde ayarlamaktadır. Bu nedenle epigenetik belirteçler, beyin gelişimi de dahil olmak üzere hücresel özelleşme dönemlerinde nispeten yüksek bir plastisite seviyesi gösterirler. Bu nedenle, gebelik sırasındaki çevresel bozuklukların, yetişkinliğe kadar hala varlığını sürdüren epigenetik modellerde uzun süreli ve stabil değişiklikler yapması muhtemeldir (93).

Anormal epigenetik mekanizmaların OSB'de bir rolü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. OSB ile ilişkili genlerle yapılan yüzlerce analiz iki biyolojik fonksiyonu diğerlerine oranla daha fazla ortaya koymaktadır. Bunlar sinaptik plastisite ve kromatin bağlanma faktörleridir. Otistik davranış içeren ve etiyolojisi doğrudan epigenetik düzenleme ile ilişkili olan Rett Sendromu, genetik nörogelişimsel durumların çok iyi bilinen bir örneğidir. Metillenmiş DNA bağlayıcı protein MeCP2'yi kodlayan MECP2 genindeki mutasyonlar, Rett Sendromuna sebep olmaktadır. Metile edilmiş DNA bağlanması üzerine, MeCP2 genomik içeriğe bağlı olarak gen transkripsiyonunu ya aktive ya da inhibe eder. MECP2 genindeki mutasyonların, otistik benzeri davranışa sahip bir sendrom oluşturmaları, DNA metilasyonu ile düzenlenen gen ifadesi ile OSB semptomatolojisi arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösterir (95). Rett sendromunun dışında otizme eşlik eden epigenetik etyolojisi olan sendromlar; Fragyl X, Prader Willi, Angelman, Maternal duplikasyon 15q11-13, Beckwith-Wiedemann, CHARGE ve Turner sendromları sayılmaktadır (96). OSB ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunan diğer kromozom bağlama genleri arasında CHD8, MBD5 ve AUTS2 da bulunmaktadır (95).

Hayvan çalışmaları, in vitro fertilizasyonun (IVF) ve ovülasyon indüksiyonunun,

baskılanmış genlerin anormal metilasyonu ve disregülasyonu ile sonuçlanabileceğini göstermiştir. Ancak yardımcı üreme tekniklerinin, insanlarda otizm riskini artırıp artırmadığına dair yapılan çalışmaların verileri tutarsız bulunmuştur ve kesin bir neticeye ulaşılamamıştır (96).

2.2 OTİZM ve GENETİK

2.2.1 Otizmde Genetik Mimari

Epidemiyolojik ve genetik çalışmalardan gelen veriler, otizmin etiolojisinde genetik etmenlerin karmaşık, heterojen ve çevresel etmenlerle karşılıklı etkileşimlerle rol aldığına işaret etmektedir. OSB ile ilişkili birçok genetik değişiklikler yüksek derecede pleiotropiye sahiptir. Bununla birlikte ilişkili olduğu öne sürülen 1000'den fazla gen yüksek derecede lokus heterojenitesi göstermektedir. Otizmin kalıtılabilirliğinden sorumlu olan başlıca kısmın genel popülasyonda gözlenen yaygın varyantlar olduğu, nadir varyantların ise minör bir rol oynadığı düşünülür. Yaygın varyantlar toplumda %5' ten fazla görülen genetik polimorfizmlerdir. Bu varyantlar hastalıklar için düşük/orta riske sahiptir ve birden çok yaygın varyantın kombinasyonu ile ilgili hastalığa genetik altyapıyı hazırladığı düşünülmektedir. Yaygın varyantlar etkilenmemiş aile bireylerinde de görülebilir, otizmlili bireylerin otistik özellikleri olan çocukları olmasına ve otistik özelliklerin kalıtılmasına neden olarak subklinik psikiyatrik fenotipler ile ilişkilendirilebilir (97). Değişken ekspresivite ve penetrans gösterirler. Günümüzde otizmle ilgili tanımlanan 1000'den fazla yaygın varyant mevcuttur, ancak bunlar çok düşük risk ile ilişkili olup, yalnız başlarına otizme yol açmazlar. Dahası, tanımlanan yaygın CNV'lerden her biri en iyi ihtimalle otizmlili bireylerin %1' inde ancak mevcuttur (98). GWAS çalışmalarında tanımlanan SNP'ler de risk oranı düşük olan değişikliklerdir. Yine de simpleks ailelerin %40' ında, multipleks ailelerin %60' ında bu SNP'lerden birkaçı bir arada gözlemlenebilir ve bir araya geldiklerinde otizm için ek bir genetik risk oluşturabilirler (97).

Nadir varyantlar ise toplumda görülme sıklığı %1'in altında olan değişimler olup yaygın varyantlardan daha yüksek hastalık riski ile ilişkilidir. Otizm ile ilişkilendirilmiş nadir SNP'lere örnek olarak 1q21.1(dup), 15q11.2(del), 16p12.1(del), 17q12(dup); CNV'lere örnek olarak *CNTN6*, *SHANK1*, *SHANK2*, *NRXN1* genlerindeki CNV'ler verilebilir.

Bunların yanı sıra, germinal mozaizm gibi çok nadir durumlar dışında kalıtılabilir olmayan genetik etkilerden sorumlu olan değişiklikler (*de novo* mutasyonlar) de otizmin

etiyojijisinde rol oynar. Bu de novo değişiklikler, germline hücrelerinde mikrodelesyon ya da mikroduplikasyon biçiminde CNV değişiklikleri ve yanlış anlamlı, kırpılma bölgesi ya da  er eve kayması biçiminde etkileri olan tek nükleotid değişiklikleri olabilir ve özellikle multipleks olmayan ailelerde OSB için nedensellikten sorumlu olabilir (99, 100).

Yaygın varyantlar, nadir varyantlar ve de novo değişikliklerin bir arada da görülebileceği unutulmamalıdır. Bu değişkenler arasındaki genetik etkileşim, otizmli bireyin fenotipik çeşitliliğini de şekillendirebilir. Bazı olgularda alttaki yaygın varyantlar nadir mutasyonların etkilerini kompanse ederek otizmin fenotipik bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebileceği gibi, genetik altyapısında otizmle ilişkilendirilen yaygın varyantlardan bir asının bulunması durumunda sonraki değişikliklerde otizm fenotipinin gözlenmesine de neden olabilir (101, 102).

2.2.1.1. Sitogenetik Analizler

Mikroskopik olarak tespit edilen kromozom anomalileri, otizm ile birlikte tutarlı olarak bildirilmiştir. OSB' lerdeki tahmini pozitif bulgular % 3 ila% 12 arasında rapor edilmiş olup, en iyi genel tahminler % 3-5'tir. Büyük dengesiz karyotipik değişiklikler, eşlik eden dismorfolojili OSB vakalarında daha sıktır. Otizmde neredeyse her kromozom için yapısal değişiklikler gözlenmekle birlikte, çoğu nadirdir ve bunların OSB ile nedensel ilişkileri henüz net değildir. En sık görülen anormallik ise proksimal 15q bölgesinin duplikasyonu ya da delesyonudur. Yaygın olarak bildirilen diğer anuploidiler, 2q37, 7q, 18q ve Xp'nin delesyonu ile 22q13' n duplikasyonunu içerir. Trizomi 21, 47 XXY ve 45 X / 46 XY gibi kromozom anöploidileri ile de ilişki olduğu saptanmıştır (98, 103).

2.2.1.2 Bağlantı (Linkage) Analizleri

Bağlantı analizi etkilenen soyağaçları arasındaki, özellikle birlikte ayrılmış kromozomal bölgeleri inceleyerek, nedensel veya duyarlılık genini bulmaya çalışan geleneksel bir yaklaşımdır. Mendelian hastalıklar için özellikle güçlüdür. MECP2 ve FMR1'i sırasıyla Rett sendromu ve Fragile X sendromu için nedensel genler olarak tanımlamak için bağlantı çalışmaları başarıyla uygulanmıştır. Bununla birlikte, bağlantı analizi birkaç sınırlama taşır: ilk olarak, kalıtım paterninin açık olmadığı ve duyarlılık geninin etkisinin zayıf olduğu kompleks bozukluklar için daha az güce sahiptir. İkinci olarak geniş veya multipleks aileleri gerektirir ki bu her zaman mümkün değildir. Üçüncüsü tespit edilen kromozomal bölgeler genellikle geniştir ve aday bölgeyi daraltmak için daha fazla ince haritalama gerektiren birçok gen içermektedirler (104).

Şu ana kadar genom çapında birçok bağlantı çalışması yapılmıştır. Ancak hemen hemen tüm kromozomlarda düşündürücü bağlantı sinyalleri bulunduğu halde, sonuçlar arasındaki tutarlılığın çok az olduğu saptanmıştır. Bunlardan 2q21–33, 3q25–27, 3p25, 4q32, 6q14–21, 7q22, 7q31–36, 11p12–13, 17q11–21 bölgelerinde en az iki bağımsız çalışmada bağlantı bulunmuştur (105). Bağlantı bölgelerinde, 7q kromozomu en çok incelenen ve tespit edilen lokustur, ayrıca multipl genom çapında incelemelerde ve meta-analizlerde yer almıştır. RELN, FOXP2, WNT2 ve CADPS2 dahil olmak üzere OSB için birçok aday genler de bu bölgede bulunur. RELN, kortikal katmanların ve sinaptik yeniden yapılanmanın nöronal göçünde, kritik rolleri olan hücre dışı bir glikoproteini kodlar. FOXP2, dil gelişimi için önemli bir gendir ve mutasyonları konuşma ve dil bozukluğu olan kişilerde tanımlanmıştır. WNT2, büyük WNT gen ailesine aittir ve özellikle merkezi sinir sisteminin gelişimi sırasında ifade edilir. CADPS2 bir kalsiyum bağlayıcı proteini kodlar ve nakavt farelerin otistik fenotiplere benzer anormal davranışlara sahip olduğu belirtilmiştir (104).

2.2.1.3 Kopya Sayısı Değişiklikleri (CNV)

CNV, genellikle 1 kb ila 5 Mb uzunluğunda olan bir DNA bölümünün duplikasyonu veya delesyonu olarak tanımlanmaktadır. CNV' ler insan genomunda yaygındır ve genetik varyasyonun önemli bir bölümünü oluşturur. CNV çalışmaları bir dereceye kadar erken sitogenetik çalışmalardan esinlenmiştir ve bu tür çalışmaların çok daha yüksek bir çözünürlükle devamı olarak kabul edilebilir(104). CNV' ler, bir gen ürününün transkripsiyon oranını; transkripsiyonu arttırarak veya azaltarak değiştirebilir. Delesyon durumunda ise resesif bir genin ortaya çıkmasına sebep olabilir veya bir genin kodlama dizisini değiştirebilir (105).

Şu ana kadar elde edilen veriler otizm, şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozuklukların etyolojisinde kritik bir role sahip olduğudur. Yapılan ilk çalışmalarda, otizmlili simpleks ailelerin % 7-10' unun, multipleks ailelerin % 2-3'ünün, ancak kontrol ailelerinin sadece % 1'inin nadir de novo CNV' ler taşıdığını ortaya koymuştur. Daha sonraki çalışmalar bu genel kalıbı desteklemiştir (106). Genom çaplı çalışmalardan elde edilen verilerde OSB' li bireylerde kontrol grubuna göre daha sık gözlenen CNV' ler şu kromozomlar üzerinde bulunur: 1q21, 2p16.3 (NRXN1), 3p25-26 (CNTN4), 7q36.2 (DPP6), 15q11 -13 (UBE3A, OR4M2, OR4N4), 16p11.2 (MAPK3, MAZ, DOC2A, SEZ6L2, HIRIP3, IL6), 22q11.2. OSB' ye spesifik olan CNV' ler ise sadece dismorfik ya da mental retarde olan otizm vakalarında değil; yüksek işlevli ya da minor dismorfik bulguları olanlarında da saptanmıştır (105).

2.2.1.4 Tüm Genom/Ekzom Dizileme

Genlerin protein yapımından sorumlu olan bölgelerine “Ekzon”, ekzonların tümüne birden ise “Ekzom” denilmektedir. DNA’ nın yaklaşık % 1-2’ sini oluşturmalarına rağmen hastalıklarla ilgili değişikliklerin % 85’ i bu bölgede yer alır. WES (whole exome sequencing) bir insandaki tüm ekzonlara, ayrı ayrı bakmak yerine, bir kerede aynı anda bakan bir DNA analiz tekniğidir. WGS (whole genome sequencing) ve WES, son birkaç yıldaki DNA dizilim teknolojisindeki önemli gelişmeler nedeniyle giderek daha fazla klinik olarak mevcuttur. WGS, bir kişinin DNA'sındaki tüm genomunu (tüm kromozomal ve mitokondrial DNA) ve DNA’ daki yapısal varyantları (translokasyon, inversiyon gibi) inceleyen daha kapsamlı bir tekniktir. Ancak şu an için daha hızlı ve ekonomik olması sebebiyle genellikle WES tercih edilmektedir.

Bugüne kadar, sporadik OSB vakalarında 4000 aileden fazlasını kapsayan 18'den fazla WES çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların neredeyse hepsinde yazarlar özellikle OSB’ ye de novo SNV(Single Nucleotide Variants)' lerin katkısına odaklanmışlardır. Hep birlikte, kişi başına düşen ortalama SNV kod sayısı yaklaşık olarak kadınlarda 0,86, erkek hastalarda 0,73, etkilenmemiş erkek ve kadın kardeşlerde ise 0,60 olarak bulunmuştur. Burada de novo SNV' lerin paternal kromozomunda maternale göre üç kat daha fazla saptanmış olması, dikkat çeken bir diğer bulgu olmuştur(107).

2500’ den fazla ailenin katıldığı bir meta-analizde ise, de novo olası gen bozucu (frameshift, nonsense, splice site) mutasyonların etkilenmemiş kardeşlere kıyasla OSB'li hastalarda daha fazla olduğunu bulmuşlardır (108). Tüm bu ekzom çalışmalarının ardından, en ilişkili olan aday genlerin yeniden dizilimine yönelik çalışmalar yapılmış ve de novo mutasyonları taşıyan bu on adet genin OSB ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur: CHD8, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, RIMS1, SCN2A, POGZ, ADNP, ARID1B ve TBR1 (109).

Bugüne kadar, otizm için birkaç WGS çalışması yayınlanmıştır. Michaelson ve arkadaşları tarafından 2012 de 40 tane OSB’li monozigotik ikiz ve ebeveynleri için WGS yapıldı. OSB açısından riskli genlerin, genomdaki sıcak nokta(hot spot) mutasyonları olabileceğini öne sürdüler; ardından GPR98, KIRREL3 ve TCF4’ de ki de novo mutasyonlar ile otizm arasındaki ilişkiyi doğruladılar. Shi ve arkadaşlarının 2013’ te kalıtsal mutasyonlara odaklanan OSB' den etkilenen iki oğlu ve altı etkilenmemiş kardeşi olan büyük bir soyağacı analiz etmişlerdir. Sonuç olarak ANK3’ü en olası aday gen olarak tanımladılar (107). 2015 yılında, Yuen ve ark. OSB' den etkilenen iki çocuklu 85 aileyi analiz ettiler. Bu çalışma

otizmde yayınlanan en büyük WGS verilerini temsil etmektedir. Bu ailelerin % 42.4 ünde (36' sında) OSB ile ilişkili mutasyonları ve bu mutasyonlardan yalnızca 16' sının de novo olduklarını saptamışlardır. Bunlardan bazıları STXBP1, UBE3A, KATNAL2, THRA, KCNQ4, MYH14, GJB6, COL11A1 olarak belirtilmiştir (110).

2.1.1.5 Ekspresyon Analizleri

Transkriptomik çalışmalar, protein seviyelerinin ölçülmesi ve genetik bilgilerin analiz edilmesi arasında önemli bir bağlantı olarak gereklidir . DNA dizilimi ve OSB ile ilişkili yapısal varyantlar/OSB fenotipi arasındaki ilişkiyi anlamak için, protein yapısını bozan ya da transkripsiyonel etkinliği etkileyen patojenik mekanizmaların tanımlanması oldukça elzemdir. Otizmin gen ekspresyon çalışmalarında en sık saptanan yollar hücre döngüsü, gastrointestinal sistem, immün fonksiyon ve nörojenez olarak bulunmuştur(111, 112).

Özellikle, şimdiye kadar OSB ile ilişkili SNP' lerin tümü, protein kodlama bölgelerinin dışında, intergenik bölgelerde veya intronik sekanslarda bulunmuştur (111). OSB GWAS çalışmalarından ikisi, ilişkili SNP' lere en yakın genlerin ekspresyon seviyelerini değerlendirmiştir. İlk olarak CDH9 ve CDH10 arasında yer alan OSB ile ilişkili bir genetik polimorfizm tanımlanmış, bu iki genin normal fetal beyindeki ekspresyon seviyesi değerlendirilmiştir. CDH9' un midgestasyonda (19–20 hafta) fetal beyinde düşük seviyelerde, CDH10' un ise frontal kortekste daha yüksek düzeylerde eksprese edildiği bulunmuştur (113). Diğer çalışmada ise SEMA5A ve TAS2R1 arasında bulunan 5p15 kromozomunda yer alan OSB ile ilişkili bir SNP bulunmuş ve akson rehberliğinde rol oynayan SEMA5A' nın ekspresyon düzeyine bakılmıştır. 20 OSB vakası ve 10 kontrol grubunun postmortem beyin dokusundaki oksipital kortekse bakılmış ve SEMA5A' nın ise OSB' li grupta önemli derecede azaldığı bulunmuştur (114). Gen ekspresyonunun bu değerlendirmeleri transkript bolluğu ile ilgili bilgiler sağlarken, doğrudan SNP marker ve gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi test etmezler. OSB ile ilişkili genetik polimorfizmler en yakındaki genlerin ekspresyonunu etkileyebileceği gibi, başka bir kromozom üzerinde bulunan bir genin de ekspresyonunu etkileyebilirler.

CNV ile ilgili yapılan en kapsamlı ekspresyon çalışması ise, maternal 15q11–13 duplikasyonu üzerine yapılandır. Birkaç çalışmada 15q duplikasyonu olan otizmlili vakaların lenfoblastoid hücrelerinde, maternal UBE3A geninin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (111).

Bir başka yapılan çalışmada OSB hastalarından alınan beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında aktive edilmiş bir nöroinflamatuvar yanıt gözlenmiştir. 6 adet OSB ve 6 adet kontrolün postmortem beyin dokusundan elde edilen superior temporal girusları, genom çapında bir ekspresyon çalışmasıyla incelenmiştir. Bağışıklık sistemi ile ilgili genlerin transkript düzeylerinde bir artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca hücre iletişimi, diferansiyasyon, hücre döngüsü düzenleme ve şaperon sistemleri ile ilgili transkriptlerde de değişiklikler (genellikle azalma) olduğu belirtilmiştir. Kritik ekspresyon değişiklikleri özellikle bu genlerde gözlenmiştir; BCL6, CHI3L1, CYR61, IFI16, IFITM3, MAP2K3, PTDSR, RFX4, SPP1, RELN, NOTCH2, RIT1, SFN, GADD45B, HSPA6, HSPB8 ve SERPINH1. Genel olarak, bu ekspresyon paternlerinin nörodejeneratif hastalıkların karakteristik doğal immun yanıtından ziyade, otoimmün beyin hastalıklarının geç iyileşme evresi ile daha ilişkili olduğu belirtilmiştir (115).

Yasuda ve arkadaşları ise 35 otizm , 45 şizofreni ve sağlıklı kontrollerden oluşan gruplarda NLGN3/4, NRXN1, SHANK3, MeCP2, NHE9 ve AKT1 in lenfoblastoid hücrelerdeki mRNA ekspresyon düzeylerini incelemişlerdir. NLGN3 ve SHANK3 mRNA ekspresyon düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla otizmlili bireylerde azaldığı, ancak şizofreni hastalarında herhangi bir fark olmadığını bulmuşlardır. Ve bu genlerin OSB patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini belirten bulgular ile tutarlı olduğunu belirtmişlerdir (116).

Ülkemizde 34 otizmlili ve 23 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada ise periferik kandan, serotoninin geri alımında önemli bir role sahip olan SLC6A4 geni (SERT veya 5-HTT) ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. Gruplar arasında SLC6A4 geni ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Hasta grubunda ekspresyonun daha düşük olarak tespit edilmesi serotoninin geri alınımında eksiklik olduğunu düşündürmüştür (117).

2.2.2 Adenozin ve Reseptörlerine Genel Bakış

2.2.2.1 Adenozin

Adenozin riboz ve adeninden oluşan endojen bir nükleozittir. Memelilerin çeşitli dokularına dağılmış şekilde bulunan, yaşamın önemli bir bileşenidir. Adenozin ilk olarak 1929 yılında Drury and Szent-Gyorgy tarafından koroner vasküler tonusun fizyolojik düzenleyicisi olarak tanınmıştır (118). Ancak daha sonra Sattin ve Rall 1970' lerde adenozinin hücre yüzeyinde spesifik reseptörleri işgal ederek hücre fonksiyonunu düzenlediğini göstermişlerdir (119). Özellikle kalp ve beyin dokularında birçok fizyolojik süreci düzenlemektedir. Dünyada en yaygın kullanılan psikoaktif ilaç olan kafeinin

farmakolojik etkileri, büyük ölçüde adenosin antagonisti aktivitesine atfedilebilir (120).

Adenosin aynı zamanda hücre içi ATP ve nükleik asit üretimi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda da yer alır. Hem periferik hem de SSS' de hücre zarı üzerindeki reseptörlerine bağlanarak çeşitli farmakolojik etkiler üretir. Hücre içi üretimi hipoksi veya iskemi durumunda artmaktadır. Hipoksik, iskemik veya inflamatuvar durumlarda üretilen adenosin doku hasarını azaltır ve onarımı teşvik eder (119).

Klasik bir nörotransmitterin aksine, adenosin ne sinaptik veziküllerde depolanır ne de sadece sinapslar üzerinde etkilidir. SSS' de nöronlar üzerindeki etkisini presinaptik olarak nörotransmitter salınımını kontrol ederek, postsinaptik olarak ise hiperpolarize ya da depolarize ederek; glial hücreleri ise nonsinaptik bir şekilde regüle ederek gösterdiği için bir nöromodülatör kabul edilmektedir. Salınımına ve alımına çift yönlü nükleozit taşıyıcılar aracılık eder, böylece taşıma yönü sadece sitoplazma ve hücre dışı alan arasındaki konsantrasyon gradiyentine bağlıdır. Re-uptake ve metabolize edici bir sistem ile etkisi sonlandırılır (119, 121, 122).

Hem hücre içi hem de hücre dışı bölgelerde, iki farklı yolla oluşturulur. Bunlar AMP ve S-adenozil homosistein olmak üzere iki farklı substratı içerir ve nükleozid taşıyıcılar tarafından hücre zarları boyunca taşınır. İntraselüler reuptake takiben adenosin kinaz ile hızlıca fosforile olup AMP' ye ya da adenosin deaminaz ile deaminasyona uğrayıp inozine dönüşür. Bu yollar, intraselüler adenosin konsantrasyonlarının sıkı bir enzimatik kontrol ile korunmasını sağlar. Yani adenosinin dokularda etkisizleştirilmesini ve / veya uzaklaştırılmasını açıklayabilen üç sistem vardır: adenosin deaminaz (ADA), adenosin kinaz (ADK) ve uptake sistemi. ADK, adenosin metabolizmasının birincil yoludur, ADA sadece büyük miktarlarda adenosinin metabolize edilmesi gerektiğinde devreye girmektedir. Beyin gelişimi sırasında ADK' nın lokasyonunda bir değişiklik olur; ağırlıklı olarak ekspresyonu nöronlardan astrositlere kaymaktadır. ADA astrositlerde nöronlardan daha fazla miktarda bulunur, adenosinin nöronal olmayan uptake inden sorumludur. Bölgesel adenosin konsantrasyonlarını arttırma stratejileri, metabolik dönüşümünden sorumlu enzimlerin inhibe edilmesi ile olmaktadır. Spesifik olarak ADA ve ADK inhibitörleri, endojen adenosin konsantrasyonlarını arttırma girişiminde büyük dikkat çekmiştir. Adenosin kinazın inhibisyonu, ağrı ve inflamasyon alanlarında nöroprotektif etki sergilemektedir (119, 123).

Glial hücreler, beynin endojen nöroprotektanı ve antikonvülzan adenosininin temel düzenleyicileridir. Çeşitli kanıtlar astrositik ADK' ın ortam adenosin seviyelerinin ana düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (124).

2.2.2.2 Adenozin Reseptör Ailesi

Adenozin ekstraselüler pürinlerden biridir ve çeşitli biyolojik etkilerine hücre yüzeyinde yer alan pürinerjik reseptörler aracılık etmektedir. Pürinoseptörlerin hepsi A sınıfı G-protein kaplı reseptör süper ailesinin A sınıfına aittir. Pürinoseptörler farmakolojik özelliklerine göre P1 ve P2 diye ikiye ayrılmaktadır. P1 purinoseptörleri adenozini esas doğal ligand olarak tanır. P2 reseptörleri ise ATP, ADP, UTP, UDP ve bazı dinükleotitleri tanıyan geniş doğal ligand spesifitesine sahiptir (119).

IUPHAR isimlendirme ve sınıflandırma kurallarına dayanarak P1 reseptörleri aynı zamanda adenozin reseptörleri olarak adlandırılır ve alt tipleri ise A1, *ADORA2A*, A2B ve A3 şeklindedir.

Deneyisel kanıtlar adenozin reseptörünün aktif bölgesinde iki farklı histidin rezidüsünün varlığını göstermektedir. Bunlardan biri adenozinin agonistleri ile bağlanırken diğeri antagonistleriyle bağlanır (125).

Adenozin ve agonistleri, bu reseptörler yoluyla etki ederler ve siklik AMP'nin (cAMP) artmasından sorumlu olan enzim olan adenilat siklaz aktivitesini değiştirebilirler. Örneğin artan hücre içi cAMP konsantrasyonları, immün ve enflamatuvar hücrelerin aktivitesini baskılayabilir (126). Genel bir ifade ile adenozin reseptörlerinin etkileri arasında immunmodulator aktivite, antiinflamatuvar etki, kardiyovasküler bozukluklar, SSS bozuklukları, bakteriyel sepsis, astım ve glokom gibi durumlar yer almaktadır (119, 127).

A1 reseptörü (A1R), en bol miktardaki adenozin reseptörüdür, aynı zamanda SSS' de de en fazla bulunan adenozin reseptörüdür(120). SSS boyunca neokorteks, serebellum, hipokampus ve omuriliğin dorsal boynuzunda yoğun bir şekilde eksprese edilir ve ayrıca adipoz doku, kalp kası, nötrofiller gibi hücrelerde bulunur. Adenilat siklaz inhibisyonuna aracılık eder. SSS' de A1 reseptörleri, hemen hemen her klasik nörotransmitterin salınımının inhibisyonu ile bağlantılıdır (Glutamat, GABA, asetilkolin, norepinefrin, 5-hidroksitriptamin, dopamin ve diğer transmitterler) (120). En belirgin inhibe edici etki, sinaptik iletimin adenozin tarafından tamamen bloke edilebildiği glutamaterjik sistemlerde olmaktadır. Adenozin reseptörleri ayrıca nörotransmitter salınımını artırabilir, ancak bu eylemler nörotransmitter salınımının inhibisyonundan daha az yaygındır (120). A3 reseptörünün ise böbrek, testis, akciğer, mast hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, kalp ve beyin korteksi şeklinde geniş bir şekilde dağılım alanı bulunmaktadır. A3 reseptörünün uyarılması da, adenilat siklazının inhibisyonuna yol açar (119, 120).

A1 reseptörünün aksine *ADORA2A* reseptör stimülasyonu, hücre içi cAMP yükselmesine neden olan adenilat siklaz aktivasyonuna yol açar. *ADORA2A* reseptörlerinin dağılımı A1 reseptörlerine göre daha geniştir; pre ve postsinaptik sinir terminallerinde, mast hücrelerinde, solunum yolu düz kasında ve dolaşımdaki lökositlerde bulunur. A2 reseptörleri sırasıyla adenosin için yüksek ve düşük afinite temelinde *ADORA2A* ve A2B reseptörlerine ayrılır. *ADORA2A*' lar striatal nöronlarda ve bazal gangliyonlarda oldukça zengindir, ancak daha düşük seviyelerde striatum dışındaki nöronlarda ve glial hücrelerde eksprese edilirler. Ayrıca korteks, kaudat, putamen, nükleus akkübens ve olfaktör tüberkül, hipokampus, hipotalamus, talamus, serebellumda da yer almaktadır (119, 121, 123, 126).

Kaudat putamende *ADORA2A* reseptörlerinin GABA, asetilkolin ve glutamat nörotransmisyonunu modüle ettiği gösterilmiştir. *ADORA2A* reseptörü, koroner vazodilatasyon (adenozin agonisti) ve Parkinson hastalığı (adenozin antagonisti) için terapötik bir hedeftir. Genellikle immün hücrelerden mediatör salınımını engellediği belirtilmiştir. Beyinde, *ADORA2A* reseptörü aktivasyonu, protein kinaz A (PKA) yolunu uyarır ve ayrıca bir protein kinaz C (PKC) yolundan sinyal verebilir veya diğer reseptörler ve sinyal molekülleri ile etkileşime girerek alternatif sinyal yollarını tetikleyebilir. Böylece motor aktiviteyi, psikiyatrik davranışları, uyku / uyanıklık döngüsü ve nöronal hücre ölümünü regüle eder. G proteininden bağımsız bir şekilde, *ADORA2A* reseptörleri, kendi ekspresyonunun düzenlenmesinden ve mitojenle aktive edilen protein kinazın (MAPK) aktivasyonundan sorumlu diğer sinyal yollarına aracılık edebilir (119, 123). Çoğunlukla sinapslarda yer alır ve sinaptik plastisiteyi kontrol etmede oldukça önemlidir (128). *ADORA2A* 'nın bir özelliği de zararlı koşullar altında ekspresyonunun ve yoğunluğunun, hem nöronlarda hem de glial hücrelerde oldukça artabilmesidir. Buna göre *ADORA2A* glial reaktiviteyi etkileyebilir ve nöroinflamatuvar süreçleri kontrol edebilir. *ADORA2A* ayrıca serebral damar fonksiyonlarını kontrol etmede önemli bir rol oynayan beyin kapillerlerinin endotel hücrelerinde bulunur. *ADORA2A* 'ın aktivite alanı ve etkileri, diğer farklı G protein kaplı reseptörler ile (örneğin dopamin D2, metabotropik glutamat tip 5 ve kanabinoid CB1) etkileşime girdiği göz önüne alındığında, yukarıda da belirtildiği gibi önemli ölçüde daha geniş olabilmektedir (128). Striatumda *ADORA2A* eksprese eden nöronlar D2 reseptörü ile yakından ilgilidirler ve aralarında negatif bir etkileşim söz konusudur. Beynin dışında insan *ADORA2A* mRNA'sının en bol eksprese edildiği yerler immün dokular, göz ve iskelet kasındadır. Kalp, akciğer, mesane ve uterusu güçlü ekspresyon; ince bağırsak, böbrek, dalak, mide, testis, cilt, böbrek ve karaciğerde daha az miktarda ekspresyon gösterir(129).

A1 ve *ADORA2A* reseptörleri SSS' deki en yoğun adenosin reseptörleridir.

Nörotransmitter sistem, nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik plastisitenin modülasyonunda A1 ve *ADORA2A* reseptörlerinin dengeli bir aktivasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir. Yani bu dengeli aktivasyon sadece geçici ekstraselüler adenosin seviyelerine bağlı değildir, aynı zamanda her iki reseptör arasındaki doğrudan etkileşime de bağlıdır. Ekstraselüler adenosin konsantrasyonu düştüğü zaman nörotransmitter salımının A1 reseptörü aracılı tonik inhibisyonu baskındır, adenosin konsantrasyonu arttıkça ise *ADORA2A* reseptör modülasyonu hakim olur (123). Uyarıldıklarında A1 reseptörü presinaptik, *ADORA2A* ise postsinaptik olarak depolarizasyon sağlarlar (130).

A2B reseptörleri, gastrointestinal sistem, mesane, akciğer ve mast hücreleri üzerinde yüksek oranda eksprese edilir. Yapısal olarak *ADORA2A* reseptörü ile yakından ilişkili ve adenilat siklazı aktive edebilmesine rağmen, fonksiyonel olarak çok farklıdır. Tüm adenosin reseptörleri arasında fizyolojik koşullar altında sessiz kaldığı ve hücre dışı adenosin seviyelerinin artması sonucunda aktive edildiği düşünülen, düşük afiniteli bir reseptördür (119).

2.2.2.3 Adenosin: Santral Sinir Sistemi ve Psikiyatrik Hastalıklardaki Yeri

Alzheimer, Huntington, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda *ADORA 2A* yoğunluğunun ve aktivitesinin arttığını, *ADORA2A* gen ve ekspresyonunda değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. *ADORA2A* antagonizmasının nöroinflamasyonu ve nöronal hücre kaybını önleyeceği, glutamat toksisitesini engelleyeceğine dair veriler sunulmaktadır. Aynı zamanda tüm adenosin reseptörlerinin ancak en fazla A1R ve *ADORA2A*'nın antagonisti olan kafeini toksik olmayan dozlarda kullananların ilerleyen yaşlarda demansa yakalanma risklerinin daha az olduğu bulunmuştur (128).

Son 30 yılda yapılan çalışmalar kafein tüketimi ve psikiyatrik belirti ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi vurgulamışlardır. Düşük ila orta doz (< 6 bardak / gün) kafein tüketiminin enerji ve dikkatin arttırdığı; bilişsel başarısızlıkları, depresif semptomları ve intihar riskini azalttığı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, büyük miktarlarda kafein hem normal hem de hassas bireylerde anksiyeteden depresyona ve hatta psikoza kadar psikiyatrik belirtilerin tetikleyicisi olarak işlev görebilir. Son zamanlarda, nükleozid taşıyıcı gen olan *SLC29A3*'teki varyasyonun adenosin taşınımını riske sokarak, kadınlarda depresyona yatkınlığı arttırdığı öne sürülmüştür. Bipolar hastalarda ise kafeinin manik semptomları kötüleştirdiği bilinmektedir (128).

Kesitsel populasyon bazlı 1253 kişiden oluşan yakın tarihli bir çalışmada ise

ADORA2A'nın rs2298383 SNP ile mevcut depresif epizod ve semptom profili arasındaki ilişki incelenmiştir. rs2298383 SNP' nin TT genotipinin, CC / CT genotiplerine kıyasla azalmış depresyon riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0.020$). Bu TT genotipin ayrıca depresyondaki en yaygın semptomlardan olan uyku bozukluğu ve konsantrasyon zorluğu ile de daha az ilişkili olduğu tespit edilmiştir (131).

Genetik çalışmalar şizofrenide adenzin hipofonksiyon hipotezini desteklemektedir. Kromozom 22q12-13 üzerindeki *ADORA2A* SNP' nin şizofreniye duyarlılığı arttırdığı bulunmuştur. Ek olarak, adenzin kinazı aşırı eksprese eden bir transgenik fare modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda, ön beyindeki adenzin seviyelerindeki düşüşün, şizofrenide görülen davranışsal endofenotiplerin ortaya çıkmasına ve psikostimulanlara anormal cevap verilmesine yol açabileceğini göstermiştir (128).

Kaygı ile ilgili durumlarda adenzinerjik sistemin muhtemel bir rol oynadığını gösteren, *ADORA2A* geninin polimorfizmleri bulunmaktadır. Kafein alımı sonrasında kişilerin kendilerinin bildirdiği kaygı ile *ADORA2A* geninin 1976 C>T ve 2592 C>T polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (128).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda SSS' de endojen nörotrofik faktörlerin etkilerini artırabilecek küçük moleküllere odaklanılmıştır. Dikkat çeken moleküllerden biri olan adenzinin A1R ve *ADORA2A* uyarması yoluyla, BDNF'yi de içeren çeşitli moleküllerin etkilerini modüle etmesidir. Adenzin reseptörlerinin modülasyonunun, SSS' de ki uyku bozuklukları, epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi durumların tedavisinde yararlı bir strateji olduğu uzun süredir düşünülmüştür. ADK enziminin seviyeleri azaldığında adenzin seviyelerinde ortaya çıkan artış, epileptik nöbetlere ve nöronal hücre kaybına karşı direnç sağlar (132). Önbeyindeki ADK ekspresyonu azaltılan transgenik farelerde, *ADORA2A*' ların endojen adenzin tarafından aktivasyonu artırılarak, sinaptik transmisyon üzerine BDNF etkisinin arttığı gösterilmiştir (133, 134).

Farklı beyin bozukluklarının etiolojisinde glutamat ilişkili eksitotoksiste göz önüne alındığında, A1R ve *ADORA2A*'nın eksitator sistem üzerindeki modülasyon yeteneği bu hastalıkları yönetmek için terapötik bir hedef olarak varsayılabilir. Ekstraselüler adenzin seviyesinin nöronal aktivite ile artması ve beyin hasarı meydana geldiğinde önemli ölçüde daha yüksek seviyelere çıkması bu görüşü daha da desteklemektedir. Mevcut veriler de zararlı beyin uyarılarının ekstraselüler adenzin seviyelerini arttırdığını göstermektedir (128).

2.2.2.4 Adenozin, ADORA2A, ADA ve Otizm

2.2.2.4.1 Adenozin, ADA ve Otizm

OSB ve bununla ilişkili semptomatoloji daha önce de belirttiğimiz gibi birçok nörotransmitterdeki anormallikler ile ilişkilendirilmiştir. En güçlü bulgular, birçok otistik hastada saptanan, kandaki yüksek düzeydeki serotoninidir. Diğer çalışmalar veya hipotezler katekolaminleri, amino asit ve peptit transmitterleri içerir. Bunlar gibi daha birçok mekanizma söz konusu olsa da bir nöromodülatör olan adenozinin, otizmin nörolojik ve davranışsal sekilleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(135).

Kafein seçici olmayan bir adenozin reseptör antagonisti ve dünya çapında en yaygın kullanılan psikoaktif ilaçtır. Akut olarak alımı ile adenozin reseptörlerini antagonize edebilir; kronik alımında ise adenozin reseptörünün up regülasyonuna neden olabilir. Ancak akut veya kronik kafein ve OSB arasındaki etkileşimlerle ilgili kontrollü veri yoktur. Sadece adenozin modülasyonu ve otizm ile ilgili olarak, faydalı olduğu varsayılan terapötik bir potansiyelin olduğu birkaç rapor öne sürülmüştür (135).

Adenozinin uykuyu kolaylaştırıcı, nöbet azaltıcı ve nöroprotektif bir molekül olduğu bilinmektedir (120). Şu anda adenozin ve epilepsi arasındaki ilişki kadar güçlü olmasa da, adenozinin tekrarlayan davranışlarla olan ilişkisine dair araştırma kanıtları artmaktadır. Dopaminin davranışın birçok yönüne dahildir ve dopamin içeren alanlarda artan adenozin, hareketin motivasyonu etkileyebilir. Ayrıca otizmdeki bozulmuş uyku, nöbetler, anksiyete ve tekrarlayıcı davranışlar gibi belirtilerin altında, adenozinin yetersiz etkisi yatıyor olabilir. Bu yüzden adenozin seviyelerinin artırılması, otizmde kısa vadede ve potansiyel olarak uzun vadede ki iyileşmeler için faydalı olabilir (136).

Ayrıca farelerle yapılan deneylerin sonucunda adenozinin somatosensöriyel işlemelemeyi (ağrı, sıcaklık, işitme ve görme duyularında) inhibe edici özelliği olduğu gösterilmiştir. Otizm spektrumundaki bireylerde yaşanan duysal anormalliklerin varlığına dair kanıtlarla birleştirildiğinde, adenozinin bu semptomların tedavisine yönelik araştırma için bir aday olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir(135).

Ketojenik diyet 90 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır ve en erken raporlar bile çocuklar ve yetişkinlerde refrakter nöbetlerde belirgin bir etki olduğunu ve ayrıca anti-nöbet etkilerinin de bulunduğunu kaydetmiştir(135). Çalışmalar özellikle ketojenik diyetin nöbet sıklığını çocukların üçte birinden yarısına kadar % 50 oranında azaltabileceğini, 6-12 ay içerisinde ise %10-15 oranında elimine edebileceğini göstermiştir (136). Ve bu durumun

diyetin ayrıca adenozinin A1 reseptörleri üzerindeki etkisini de güçlendirici etkisine de bağlı olduğu bildirilmiştir. Ketojenik diyetin otistik davranışlar üzerindeki etkileri ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Aralıklı bir ketojenik diyetin otizmli çocukların davranışları üzerindeki etkilerine dair sadece bir prospektif çalışma (4-10 yaş arası 30 çocukta) yapılmıştır. ÇODÖ kullanılan çalışmada 6 ay boyunca süren diyeti 18 çocuk tamamlayabilmiş; ikisi belirgin, sekizi orta, sekizi de hafif derecede iyileşme göstermiştir. Ve sonuçların ümit verici olduğu vurgulanmıştır. Ebeveyn anketine dayalı bu çalışmada adenozin artırıcı durumlar ile (yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite, çok düşük karbonhidrat diyeti vs.) , özellikle asperger ve verbal olarak daha akıcı olan otistik bireylerde otistik davranışlarda daha belirgin bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (135).

Ayrıca Rett sendromlu yedi kız çocuğu ile yapılan bir pilot çalışmada bu diyet sonrasında ebeveynlerin bildirimine göre davranış, sosyallik ve mood alanında küçük iyileşmelerin olduğu belirtilmiştir. Yine son zamanlarda, ketojenik bir diyetin epileptik olmayan bir otizm modeli olan BTBR T + tf / J farelerinde (tekrarlayıcı davranışlar gösteren ve sosyal defisiti olan fareler) otistik davranışları azalttığı bulunmuştur. Temel ve klinik araştırmalar, adenozin ve OSB tedavisi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (137).

Stubbs ve arkadaşlarının, otistik çocuklarda purin metabolizması enzimlerinin serum aktivitesini araştırdığı bir çalışmada, otistik çocukların serumlarında normal kontrollere kıyasla sadece ADA aktivitesinin azaldığını saptamışlardır (138). Yapılan bir diğer çalışmada ise (yaşları 3-13 arası 117 otistik çocuk ve 126 kontrol grubu karşılaştırıldığında) otistik çocuklarda ADA Asp-8-Asn polimorfizminin düşük aktiviteli Asn allel sıklığında anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (139). Nitrojen metabolizması ile ilgili parametrelerin ve enzim aktivitelerinin incelendiği (yaşları 4-12 arası 20 otistik çocuk ve 20 kontrol grubu karşılaştırıldığında) başka bir çalışmada ise; sağlıklı kontrollere kıyasla otizmi olan hastalarda anlamlı bir kreatin, 5'-nükleotidaz, GABA ve glutamik asit yükselmesi ile ADA enzimatik aktivitesi ve glutamin düzeyinde anlamlı bir azalma bulunmuştur(140).

2.2.2.4.2 ADORA2A 'nın Otizm ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklarla Olan İlişkisi

ADORA2A kromozom 22q11.2 de yer almaktadır. Yakın zamana kadar 7 kb' lik tek bir intronla ayrılmış ekzon 2 ve ekzon 3 olmak üzere iki kodlama ekzonundan oluştuğu bilinmekteydi (141). Fakat moleküler ve biyoinformatik analizlerin kullanılması ile, bu iki tanımlanmış ekzonun yakınında yer alan çok sayıda yeni kodlanmayan ekzon tanımlanmıştır. Bu yeni tarif edilen genomik organizasyonun, farklı düzenleme özelliklerine sahip

ADORA2A reseptörü mRNA türlerinin oluşma olasılığı ile paralel olduğu belirtilmiştir (142). Ayrıca diğer adenosin reseptör alt tipleri (36 ila 37 kDa) ile karşılaştırıldığında *ADORA2A*'nın (45 kDa) önemli ölçüde daha büyük moleküler ağırlığının olması, daha uzun karboksi terminal domainine bağlı olabileceği belirtilmiştir (129).

İnsan *ADORA2A* geninde doğal olarak oluşan nadir bir reseptör varyantı (Gly-340-Ser) ile iki sessiz mutasyon 1976T> C (1083T> C) ve 2592C> T (ins) gibi genetik varyasyonlar da tanımlanmıştır. Batı toplumunda *ADORA2A* reseptörü 1976T> C polimorfizmi ile panik bozukluğu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (142). *ADORA2A* 2592C> T (ins) polimorfizminin de anksiyete belirtilerinde artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak aynı ilişki Parkinson hastalığı ve şizofreni ile saptanmamıştır (142).

Yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada DEHB' si olan çocuk ve ergenlerdeki anksiyete bozuklukları üzerine *ADORA2A* ve *DRD2* gen varyantlarının etkileri araştırılmıştır. Örneklem grubu DEHB'si olan 4-17 yaş arasındaki 478 çocuk ve ergen ile ebeveynlerini içeren toplamda 1.239 kişiden oluşmaktadır. 133 (% 30,4) çocuk ve ergen en az bir tür anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında tanı konan anksiyete bozuklukları sırasıyla özgül fobi (% 33.7), yaygın anksiyete bozukluğu (% 20.9), seperasyon anksiyetesi bozukluğu (% 16.3), sosyal fobi (% 15.8), agorafobi (% 9.2), obsesif-kompulsif bozukluk (% 3.1), travma sonrası stres bozukluğu (0.5 %) ve panik bozukluğu (% 0.5) şeklindedir. *ADORA2A* rs2298383 TT genotipi ile anksiyete bozukluklarının varlığı arasında (p: 0.004) ve *ADORA2A*-*DRD2* risk haplotipleri arasında benzer sonucu olan bir etkileşim (p: 0.005) olduğu tespit edilmiştir (143).

Polonya' da yapılan bir çalışmada Tourette Bozukluğu olan hastalarda *ADORA2A* de rs5751876 ve A1R de rs2228079 polimorfizminin bozukluğun riski, komorbid bozukluklar ve tik başlangıç yaşı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır(144). İsveç' te 1747 çocuk ve ergen ikizden oluşan bir çalışmada ise sonuçlar DEHB özellikleri ile *ADORA2A* ' da ki rs3761422, rs5751876 ve rs35320474 SNP' leri arasında nominal bir ilişki olduğunu göstermiştir (145).

Otistik fareler ile yapılan bir çalışmada *ADORA2A* aktivasyonunun (agonisti kullanılarak) TLR4 ve NF-κB sinyalini inhibe edebileceği ve böylelikle nöroinflamasyonda azalmaya yol açabileceği, *ADORA2A* aktivasyonunun otizmde potansiyel olarak yeni bir hedef olabileceği öne sürülmüştür (146).

Geyik fareleri ile yapılan bir diğer çalışmada ise D2, *ADORA2A* ve glutamat mGlu5 reseptörlerine bağlanan tekli ilaçlar ve ilaç kombinasyonları ile striatumun dolaylı yolak

hücreleri hedef alınmıştır. Bu reseptörlerin striatumda hem tek başına hem de heteromer halinde bulundukları bilinmektedir. Tekrarlayıcı davranışları bulunan bu farelere bahsi geçen reseptörleri uyaran L-741,626, CGS21680 ve CDPPB üçlü ilaç kokteyli verilmiştir. Bu ilaçlar tek başlarına ya da ikili kombinasyon halinde verildiklerinde tekrarlayıcı davranışlar üzerine herhangi bir etkileri olmamıştır. Ancak üçlü kombinasyonlarının hem uzun hem de kısa etkili formunun tekrarlayıcı davranışları azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir(147).

Diğer birçok kromozomal anormalliklerin yanında OSB' li bireylerin yaklaşık %1' inde 22q11.2 kromozomunun duplikasyonları ve büyük delesyonları görülmektedir. Ayrıca kromozom 22q11 delesyon sendromlu bireylerde otistik semptomlar artmış olup, yaklaşık % 20–50 oranında otizmin tanı kriterlerini karşılamaktadırlar. Dolayısıyla, bu bölgedeki aday genler otizmin fenotipik ekspresyonunu ve şiddetini etkileyebileceği ya da etyolojisinde yer alabileceği göz önünde bulundurularak, 98 otizmli çocuk ve ergenin 234 kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 8 adet SNP için genotiplendirme yapılmıştır. Otizmle rs2236624-CC için nominal ilişki bulunurken, OSB semptomlarındaki fenotipik değişkenlik ise rs3761422, rs5751876 ve rs35320474' ten etkilenmiştir. Ayrıca replike edilen *ADORA2A* varyantları hem sağlıklı hem de OSB' li bireylerde anksiyete için risk faktörü olarak saptanmıştır(9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.03.2018 tarihli 420 sayılı toplantıda görüşülerek etik olarak uygun görülmüş olup, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2018-30570 proje kodu ile 05.09.2018 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve desteklenmiştir.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği tarafından takipli DSM-5 tanı sistemine göre Otizm Spektrum Bozukluğu teşhisi almış 2-18 yaş arası 100 çocuk ve ergen ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği' ne başvuran yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 100 kontrol grubu ile yürütülmesi planlandı. Sendromik otizmlı olguları dışlamak için tanımlanmış bir metabolik/genetik ya da ilerleyici nörolojik hastalığı olan bireyler; OSB tanı güvenilirliğini arttırmak ve sendromik otizm için artmış riske sahip olmaları nedeniyle ağır ve çok ağır zihinsel yetersizliği olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Katılmak isteyen vaka grubu için;

- Hastanın temel sosyodemografik verileri kaydedildi.
- 3 kuşak soyağacı bilgisi alınıp (anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı, nereli oldukları, 3 kuşağa kadar olan akrabalarda bilinen zekâ ve gelişim gerilikleri ile otizm tanıları sorgulanarak) soyağacı çizildi.
- Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) ile hastalığın şiddeti değerlendirildi.
- Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ile eşlik eden problemlili davranışlar derecelendirildi.
- Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-5' e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği 1. Bölümü ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tarandı.
- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli, pediatrik hastalarda kan alımında eğitimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferik damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı. RNA degradasyonunu minimuma indirmek için alınan kanlar +4 Celcius sıcaklıkta saklandı ve 24 saat içerisinde çalışılmak üzere laboratuvara ulaştırıldı.
- Total RNA'nın izolasyonu spin kolon formatında kit kullanılarak gerçekleştirildi. Kalite ve kantitesi agaroz jelde ve Qubit kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen RNA'dan cDNA

sentezlendi ve elde edilen cDNA' nın kalitatif ve kantitatif değeriendirilmesi yine Qubit cihazında ölçüldü. Ekspresyon analizi Real-time PCR ile üç farklı kontrol gen kullanılarak gerçekleştirildi.

Katılmak isteyen kontrol grubu için;

- Hastanın temel sosyodemografik verileri kaydedildi.
- Kan alma ve alınan örneklerin çalışılma süreci vaka grubunda özetlenen şekilde gerçekleştirildi.

3.1 Örneklem Seçimi

Örneklem büyüklüğü şu şekilde hesaplandı: Kontrol ve hasta grupları arasındaki minimum %30' luk bir ekspresyon farkının %95 güvenilirlik ve %90' lık test gücü ile anlamlı bulunabilmesi için her grupta gerekli minimum denek sayısı 82 olarak belirlendikten sonra 100 hasta grubu ve 100 kontrol grubu katılımcının dahil edilmesi planlandı.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olarak belirlenmiştir ve aday katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu okunmuş ve yazılı olarak kabul edip etmediklerini beyan etmeleri istenmiştir. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu için hasta grubunda ailenin yazılı onayı ve imzası alınmış, kontrol grubunda 12 yaşından küçük katılımcılar için ailelerinin yazılı onayları ve imzaları alınmış, 12 yaş ve üzerindeki katılımcıların hem kendilerinden hem de ailelerinden yazılı onayları ve imzaları alınmıştır.

3.1.1 Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) DSM-5 tanı sistemine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almış olmak
- 2) 2-18 yaş grubunda olmak
- 3) Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylaması

3.1.2 Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylamaması
- 2) Tanımlanmış bir metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığı olmak
- 3) DSM-5 tanı sistemine göre ağır ya da çok ağır zihinsel yetersizlik tanısı almış olmak
- 4) Tanımlanmış bir görme/işitme engelinin olması

3.1.3 Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) DSM-5 tanı sistemine göre herhangi bir nörogelişimsel bozukluk tanısı (Otizm Spektrum Bozukluğu, Zihinsel Yetersizlik) tanısı almıyor olmak
- 2) 2-18 yaş grubunda olmak
- 3) Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylaması

3.1.3 Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylamaması
- 2) Tanımlanmış bir metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığı olmak
- 3) DSM-5 tanı sistemine göre herhangi bir nörogelişimsel bozukluk (Otizm Spektrum Bozukluğu, Zihinsel Yetersizlik) tanısı almış olmak
- 4) Tanımlanmış bir görme/işitme engelinin olması

3.2 Gereç ve Yöntemler

3.2.1 Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Formları

3.2.1.1 Sosyodemografik Veri Formu

Bu çalışma için araştırmacılar tarafından geliştirilen sosyodemografik veri formunda çalışmaya alınan olguların ad ve soyadları, doğum tarihi ve yeri, yaşı, protokol numarası, adres ve telefon bilgileri, cinsiyeti, kardeş sayısı, okul durumu, temel gelişimsel basamakları, anne ve babanın yaşları ve bilinen tıbbi ve psikiyatrik hastalıkları, anne baba arasında akrabalık olup olmadığı, birinci derece akrabalarda bilinen zekâ ve gelişim gerilikleri sorgulandı.

3.2.1.2 Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği Schopler ve arkadaşları tarafından otizmi olan çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt etmek amacı ile geliştirilmiş olup, 2 yaş ve üzeri olgularda uygulanabilen bir ölçektir (148). Bu ölçek, aileden ve çocuğu tanıyan diğer kişilerle görüşme yapılması ve çocuğun gözlemlenmesi ile elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulur. ÇODÖ' de yer alan maddeler kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliklere tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat koku ve dokunmanın kullanımı, korku-sinirlilik, sözel ve sözel olmayan iletişim, zihinsel

etkinlikler ile çocuğa ilişkin genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. Toplamda 15 maddeden oluşan ölçek, her madde için 1 puanı normal, 4 puanı çok anormal derecede şiddeti belirtmekle birlikte yarımsar puanlık bir derecelendirme imkânı sunar. 30 puan ve üzerindeki puanlar OSB' li çocukları tanımlar ve 30-37,5 puan aralığı hafif-orta şiddet, 38-60 puan aralığı ise ağır şiddetteki otizmlili olguları niteler. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması İncekaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (149).

3.2.1.3 Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL)

Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi farklı yaş ve gruplardaki çocukların davranışlarını belirli gruplar halinde değerlendiren ve orijinal dili olan İngilizce'de 58 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sucuoğlu tarafından yapılmıştır (150). Türkçe formunda toplamda 46 madde bulunmakta ve her madde için dörtlü likert puanlama sistemi mevcuttur. Ölçeğin, aşırı hareketlilik (1-15. maddeler), atalet (16-33. maddeler), yinelenen davranışlar (34-39), zarar veren davranışlar (40-42. maddeler) ve diğer davranışlar (43-46. maddeler) olmak üzere toplamda beş alt boyutu bulunmaktadır.

3.2.1.4 Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-5' e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Bu ölçek, 1995 yılında Turgay tarafından geliştirilmiş olup, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 2003 yılında Ercan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Toplamda 41 maddeden oluşan ve karşıt olma karşı gelme ve davranım bozukluğu belirtilerinin de tarandığı bu ölçeğin birinci bölümü bu çalışmada kullanılmıştır. Ölçeğin 1. Bölümünde dikkatsizlik (1A) ve aşırı hareketlilik ve dürtüsellik (1B) için 9'ar madde dörtlü likert biçimde derecelendirilmiştir (0 sorun yok, 3 çok fazla) (151). Dikkatsizlik ve aşırı hareketlilik/dürtüsellik alanlarının her biri için 9 maddeden 6'sının varlığı anlamlı olarak yorumlanmaktadır.

3.2.2 Araştırmada Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

3.2.2.1 Total RNA İzolasyonu

Total RNA'nın izolasyonu spin kolon formatında çalışan GeneAll® marka kitle (Güney Kore, Katolog No:315-150) kitçe önerilen prosedür takip edilerek yapıldı. Kalite ve kantitesi agaroz jelde ve Qubit kullanılarak değerlendirildi.

Bu protokole göre işlemler şu şekilde gerçekleştirildi:

- 1,5 ml' lik mikrosantrifüj tüpünde 750 µL RiboEx LS hazırlandı.
- 250 µL kan tüpün içerisine eklendi ve vortex işlemi yapıldı.
- Mikrosantrifüj tüp oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi.
- 0.2 ml kloroform eklendi. 15 sn çalkalandı ve 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 4 °C'de 15 dakika 12,000 X g'de santrifüj edildi. Elde edilen bu karışım alt tabaka, orta tabaka ve renksiz üst sıvı tabaka olmak üzere 3 faza ayrıldı. Üstteki sıvı tabakanın hacmi yaklaşık olarak 450 µL'dir.
- Sıvı faz (yaklaşık 450 µL) EzPure Filtre' ye (sarı) aktarıldı.
- 10,000 X g veya daha büyük hızda 30 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi.
- RBI Buffer'ın 2 hacmi (genellikle 900 µL) biriken tüp kısmına eklendi ve pipetajla iyice karıştırıldı. Bu adımda santrifüj yapılmamaktadır.
- Karışımın 700 µL' ye kadar olan kısmı mini spin column'a transfer edildi. (Type W, Blue Ring)
- 10,000 X g veya daha büyük hızda 30 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi.
- Altta biriken kısım atıldı ve mini spin column' u tekrar aynı tüpe takıldı.
- Geri kalan örnek 9. ve 10. Adım tekrar edildi.
- 500 µL RBW Buffer mini spin column' a aktarıldı.
- 10,000 X g veya daha büyük hızda 30 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi.
- Altta biriken kısım atıldı ve mini spin column' u tekrar aynı tüpe takıldı.

- 500 µL RNW Bufferı mini spin column' a aktarıldı.
- 10,000 X g veya daha büyük hızda 30 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi.
- Altta biriken kısım atıldı ve mini spin column' ı tekrar aynı tüpe takıldı.
- 1 dakika ek olarak 10,000 X g veya daha büyük hızla oda sıcaklığında Wash Buffer' ın kalıntılarını uzaklaştırmak için santrifüj edildi. Mini spin column' u 1.5 ml'lik yeni mikrosantrifüj tüpe transfer edildi.
- Mini spin column'da membran merkezine 50 µL RNase-free water eklendi.
- RNA konsantrasyonunu arttırmak için elüsyon hacmini en az 30 µL azaltıldı.
- 10,000 X g veya daha büyük hızda 1 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi.

3.2.2.2 cDNA Sentezi

Elde edilen RNA' dan cDNA sentezi İpsogen® RT Kiti (Katolog No:679923) kullanım kılavuzu takip edilerek yapıldı. cDNA yine Qubit cihazında ölçüldü.

Bu protokole göre işlemler şu şekilde gerçekleştirildi:

1. Test edilecek (10 µl) her bir RNA örneğinin 1 µg' ı 65°C'de 5 dakika süreyle inkübe edildi.
2. Ardından 5 dakika buzda bekletildi.
3. Tüpün altındaki sıvıyı toplamak için kısa süreli santrifüj edildi. (10.000 rpm' de 10 saniye). Buzda tutuldu.
4. Ters transkripsiyon ön karışımı buzda hazırlandı ve buzda tutuldu (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Ters transkripsiyon ön karışımının hazırlanması

Ön Karışım Bileşeni	Örnek Başına Hacim (µl)*	Son Konsantrasyon
5x RT Tamponu	5,0	1x
dNTP (Her bir 10 mM)	2,0	0,8 mM
Rastgele Nanomer	5,25	21 µM
RNaz İnhibitörü	0,5	0,8 U/µl
Ters Transkriptaz	1,0	8 U/µl
DTT	1,25	-
Örnek başına RT ön karışım hacmi	15	

* **n + 1** hazırlayın, buradaki **n** RNA örneklerinin sayısıdır.

5. Dikkatlice karıştırıldı (vorteksle karıştırmayın), kısa süreli santrifüj edildi ve her bir RNA örneği için (40 ng/µl için) ve su kontrolü (NTC) için ön karışımdan 15 µl eklendi.
6. Her bir tüp dikkatlice karıştırıldı (vorteksle karıştırmayın) ve kısa süreli santrifüj edildi.
7. Isıl döngüleyicideki ters transkripsiyon programı çalıştırıldı (bkz. Tablo 2).

Tablo 2. Ters transkripsiyon için ısı döngüleyici ayarları

Ters Transkripsiyon 1	10 dk.	25 °C
Ters Transkripsiyon 2	60 dk.	50 °C
İnaktivasyon	5 dk.	85 °C
Soğutma	5 dk.	3°C

8. Tüpün altındaki cDNA'yı toplamak için kısa süreli santrifüj edildi (10.000 rpm'de 10 saniye).
9. qPCR'ı gerçekleştirene kadar buzda bekletildi veya -20°C'de saklandı.

3.2.1.1 Real Time PCR ile gen ekspresyonunun tayini

Real Time PCR işlemi her cDNA örneği için hedef gen *ADORA2A* ve 3 house keeping gen (*CUL1*, *UBQ*, *ZNF207*, Genmark, Türkiye) bölgelerine spesifik Primer Blast Software ile dizayn edilip üretilmiş primer setleri kullanılarak hedef bölgeler aşağıdaki sıcaklık koşullarında ve pcr kurulumu ile Biorad CFX96 (ABD) cihazında çalışıldı. Eğrilerin spesifikliği melting curve (Erime Eğrisi) analizi ile kontrol edildi.

ADORA2A geni ekspresyon analizi için kullanılan primerler:

ADORA2A forward primer = 5'-CAT CTT CAG TCT CCT GGC CA-3'

reverse primer = 5'-ACC CAG CAG ATG GCA ATG ATG-3'

PCR Kurulumu:

Ön Karışım Bileşeni	Örnek Başına Hacim (µl)
DNA	5ul
10X Realtime PCR Master Mix with EVAGREEN (Genmark-Türkiye)	10ul
Primer forward (10pmol)	1ul
Primer reverse (10pmol)	1ul
ddH2O	3ul
Toplam PCR hacmi	20ul

PCR Isı koşulları:

95C° 15dk

95C° 15sn

} 50 döngü

60C° 60sn (Okuma-EvaGreen/FAM)

75C° → 95C° (Melting Curve)

Analiz işlemi için Göreceli Ct Metodu (Compherative Ct Method) kullanılmıştır. Her bir örnek için hedef genlerin ifade düzeyleri hesaplanmıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel incelemeler R ve Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences- SPSS for Windows, 21.0) programları kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare/Fisher Exact testi, sürekli verilerin karşılaştırılmasında ise dağılım özelliklerine göre Mann-Whitney U testi ya da bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmaları Man-Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05 olarak kabul edildi. Bu eşik değerin altındaki p değeri, elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde; normal dağılan değişkenler için Pearson, dağılmayanlar için ise Spearman korelasyon analizleri uygulandı. Korelasyon puanının (r) '+' ya da '-' olması ilişkinin yönünü bildirir: '+' ilişkide parametrelerden biri artarken diğeri de artar; azalırken diğeri de azalır. '-' ilişkide ise ters ilişki mevcuttur: bir parametrenin puanı arttıkça diğerininki azalır. İlişkinin mutlak büyüklüğü (r) ise 0 ile 1 arasında yer alır ve 1'e yaklaştıkça ilişkinin kuvveti artar. Cohen korelasyon katsayısı 'r' 0.1-arası ise zayıf, 0.30-0.49 arasında ise orta düzeyde ve 0.50'nin üzerinde ise kuvvetli korelasyon olduğunu bildirmektedir (113).

Gen ekspresyon verilerinin analizinde iki farklı istatistiksel test yapıldı:

- t-test → verideki NA değerleri kaldırılarak kalan veriler üzerinde t-test uygulandı.
- Wilcoxon Rank Sum Test → verideki NA değerlerine 0 değeri atanarak Wilcoxon testi uygulandı.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği tarafından takipli DSM-5 tanı sistemine göre Otizm Spektrum Bozukluğu teşhisi almış 2-18 yaş arası 93 katılımcı araştırmanın vaka grubunu oluştururken; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniğine başvuran, aynı yaş grubundan oluşan ve Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almayan 105 katılımcı kontrol grubunu oluşturmaktaydı (n=198).

4.1 Sosyodemografik Verilerden Elde Edilen Bulgular

4.1.1 Vaka Grubuna İlişkin Bulgular

Araştırmada vaka grubunda yer alan katılımcıların %86' si erkek, %14' ü kadın olup, ay cinsinden yaş ortalaması $108,73 \pm 42,93$ olarak belirlenmiştir. Olguların %87,1' i özel eğitim desteği alırken, okul öncesi dahil herhangi bir örgün öğretime devam eden olgular grubun %82,8' ünü oluşturmaktaydı. Temel gelişimsel basamakların kazanılması ile ilgili olarak katılımcıların yürümeye başladıkları yaş ortalamaları $16,17 \pm 7,79$ ay, ilk kelime çıkarmaya başladıkları yaşları ortalamaları $26,63 \pm 20,83$ ay, iki kelimeli basit cümleler kurmaya başladıkları yaş ortalamaları $52,86 \pm 27,79$ ay, gün içerisinde tuvalet eğitimi kazandıkları yaş ortalamaları $46,97 \pm 18,38$ ay olarak belirlenmiştir. Katılımcıların % 34,4' ünde daha önceden kazandıkları dil ve motor becerilerinde regresyon öyküsü mevcuttur.

Olguların anne ve babalarına ilişkin veriler incelendiğinde, anne yaşı ortalamasının $37,55 \pm 6,62$ yıl, baba yaşı ortalamasının ise $41,26 \pm 6,77$ yıl olduğu; %26,9' unun anne ve babaları arasında akraba evliliği olduğu saptanmıştır. Annelerin, söz konusu olgu için anne olma yaşları ortalaması $28,49 \pm 6,45$ (17-48 yaş aralığı) yıl, babaların baba olma yaş ortalaması $32,16 \pm 6,49$ (19-47 yaş aralığı) olarak saptanmıştır. Vaka grubunu oluşturan katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo 3. Vaka Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler	Gruplar	f	%
Cinsiyet	Erkek Kadın	80 13	86 14
Eğitim Durumu	Okula Gitmiyor Okul Öncesi 1.Sınıf 2.Sınıf 3. Sınıf 4. Sınıf 5. Sınıf 6. Sınıf 7. Sınıf 8. Sınıf 9. Sınıf 10. Sınıf 11. Sınıf 12. Sınıf	16 14 5 11 6 5 10 3 7 4 2 2 2 6	17,2 15,1 5,4 11,8 6,5 5,4 10,8 3,2 7,5 4,3 2,2 2,2 2,2 6,5
Özel Eğitim Durumu	Alıyor Almıyor	81 12	87,1 12,9
Regresyon Öyküsü	Yok Var	61 32	65,6 34,4
Annede Bilinen Tıbbi Psikiyatrik Hastalık *	Yok Tıbbi Hastalık Psikiyatrik Hastalık Tıbbi ve Psikiyatrik Hastalık	63 24 4 2	67,7 25,8 4,3 2,2
Babada Bilinen Tıbbi Psikiyatrik Hastalık **	Yok Tıbbi Hastalık Psikiyatrik Hastalık Tıbbi ve Psikiyatrik Hastalık Bilinmiyor	72 16 3 1 1	77,4 17,2 3,2 1,1
Birinci Derecede Akrabalarda Bilinen Zeka/Gelişim Gerilikleri ya da Otizm ***	Yok Otizm Zeka/Gelişim Gerilikleri Otizm ve Zeka/Gelişim Gerilikleri Bilinmeyen	81 4 6 1 1	87,1 4,3 6,5 1,1
Akraba Evliliği	Var Yok	25 68	26,9 73,1
Değişkenler	Min	Max	Ort ± SD
Yaş (ay)	33	203	108,73 ± 42,93
Kardeş Sayısı	0	6	2,01 ± 1,48
Yürüme (ay)	9	60	16,17 ± 7,79
İlk Kelime (ay) ¹	6	84	26,63 ± 20,83
İlk Cümle (ay) ²	12	174	52,86 ± 27,79
Tuvalet Eğitimi (ay) ³	12	108	46,97 ± 18,38
Anne Yaşı ⁴	22	56	37,55 ± 6,62
Baba Yaşı ⁴	27	60	41,26 ± 6,77

*Olguların annelerinde en sık görülen tıbbi rahatsızlıklar kardiyovasküler sistem bozuklukları ve jinekolojik sorunlarla ilgiliydi. Psikiyatrik bozukluklar toplamda 6 olgunun annesinde (4 Depresif Bozukluk, 1 Anksiyete Bozukluğu, 1 Psikotik Bozukluk) mevcuttu.

** Olguların babalarında en sık görülen tıbbi rahatsızlıklar kardiyovasküler sistem bozuklukları ve gastrointestinal sistem bozukluklarıyla ilgiliydi. Psikiyatrik bozukluklar toplamda 4 olgunun babasında (2 Otizm Spektrum Bozukluğu, 1 Duygudurum Bozukluğu, 1 Psikotik Bozukluk) mevcuttu. 1 olgunun biyolojik babası ile ilgili tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlık verilerine ulaşılamadı.

*** 6 olgunun birinci derece akrabalarında otizm mevcut olup (4 olgunun kardeşlerinde ve 2 olgunun babalarında), bir olgunun hem ikiz kardeşi hem de ablası otizm tanısı almıştı. 1 olgunun birinci derece akrabalarında otizm ve zekâ/gelişim gerilikleri bilgilerine ulaşılamadı.

¹82 olgu üzerinden değerlendirilmiş olup 11 olgu konuşamamaktadır.

²63 olgu üzerinden değerlendirilmiş olup 30 olgu cümle kuramamaktadır.

³75 olgu üzerinden değerlendirilmiş olup 18 olgu gün içerisinde tuvalet eğitimi kazanamamıştır.

⁴92 olgu üzerinden değerlendirilmiş olup, 1 olgunun biyolojik anne babasına ilişkin yaş verilerine ulaşılamamıştır.

4.1.2 Kontrol Grubuna İlişkin Bulgular

Araştırmada kontrol grubunda yer alan katılımcıların %86,7'si erkek, %13,3'ü kadın olup, ay cinsinden yaş ortalaması $110,65 \pm 46,33$ olarak belirlenmiştir. Temel gelişimsel basamakların kazanılması ile ilgili olarak katılımcıların yürümeye başladıkları yaş ortalamaları $12,59 \pm 2,070$ ay, ilk kelime çıkarmaya başladıkları yaş ortalamaları $8,50 \pm 3,146$ ay, iki kelimelik basit cümleler kurmaya başladıkları yaş ortalamaları $20,03 \pm 7,652$ ay, gün içerisinde tuvalet eğitimi kazandıkları yaş ortalamaları $26,26 \pm 7,754$ ay olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan olguların anne ve babalarına ilişkin veriler incelendiğinde, anne yaşı ortalamasının $36,46 \pm 5,969$ yıl, baba yaşı ortalamasının ise $40,58 \pm 7,346$ yıl olduğu;

%16,5'inin anne ve babaları arasında akraba evliliği olduğu saptanmıştır. Annelerin, söz konusu olgu için anne olma yaşları ortalaması $27,679 \pm 5,708$ yıl (16-41 yaş aralığı), babaların baba olma yaşları ortalaması $32,05 \pm 7,143$ yıl (20-62 yaş aralığı) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunu oluşturan katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4' de özetlenmiştir.



Tablo 4. Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler	Gruplar	f	%
Cinsiyet	Erkek Kadın	91 14	86,7 13,3
Eğitim Durumu	Okul Öncesi 1.Sınıf 2.Sınıf 3.Sınıf 4.Sınıf 5.Sınıf 6.Sınıf 7.Sınıf 8.Sınıf 9.Sınıf 10.Sınıf 11.Sınıf Gitmiyor	23 19 9 6 4 10 6 6 8 4 5 1 4	22,8 18,8 8,9 5,9 4 9,9 5,9 5,9 7,9 4 5 1
Annede Bilinen Tıbbi Psikiyatrik Hastalık*	Yok Tıbbi Hastalık Psikiyatrik Hastalık Tıbbi ve Psikiyatrik Hastalık Bilinmiyor	42 57 14 11 2	40,77 55,3 13,59 10,67
Babada Bilinen Tıbbi Psikiyatrik Hastalık**	Yok Tıbbi Hastalık Psikiyatrik Hastalık Tıbbi ve Psikiyatrik Hastalık Bilinmiyor	59 39 3 1 2	57,28 37,9 2,9 0,97
Birinci Derecede Akrabalarda Bilinen Zeka/Gelişim Gerilikleri ya da Otizm ¹	Yok Otizm Zeka/Gelişim Gerilikleri Otizm ve Zeka/Gelişim Gerilikleri Bilinmeyen	101 1 1 2	98 1 1
Akraba Evliliği ¹	Var Yok	17 86	16,5 83,5
Değişkenler	Min	Max	Ort ± SD
Yaş (ay)	29,86	202,15	110,65 ± 46,33
Kardeş Sayısı	1	13	2,70 ± 1,62
Yürüme (ay) ¹	9	18	12,59 ± 2,07
İlk Kelime (ay) ¹	5	24	8,50 ± 3,14
İlk Cümle (ay) ¹	8	48	20,03 ± 7,65
Tuvalet Eğitimi (ay) ¹	11	48	26,26 ± 7,75
Anne Yaşı ¹	23	52	36,46 ± 5,96
Baba Yaşı	27	67	40,58 ± 7,34

*Olguların annelerinde en sık görülen tıbbi rahatsızlıklar endokrinolojik (guatr) ve SSS bozuklukları (migren) ile ilgiliydi. Psikiyatrik bozukluklar toplamda 14 olgunun annesinde (7 Depresif Bozukluk, 5 Anksiyete Bozukluğu, 1 OKB, 1 Hafif ZY) mevcuttu.

** Olguların babalarında en sık görülen tıbbi rahatsızlıklar kardiyovasküler sistem bozuklukları (Hipertansiyon) ve gastrointestinal sistem bozukluklarıyla (gastrit) ilgiliydi. Psikiyatrik bozukluklar toplamda 2 olgunun babasında (1 Panik Bozukluk, 1 Şizofreni) mevcuttu.

1 olgunun birinci derece akrabalarında otizm mevcut olup (olgunun kardeşinde) ve bir olgunun da Hafif ZY tanısı (olgunun annesinde) bulunmaktaydı.

¹103 olgu üzerinden değerlendirilmiştir. 2 olgunun gelişim öyküsü, anne yaşı, anne-babada tıbbi/psikiyatrik rahatsızlık ve anne-baba arasında akraba evliliği olup olmadığı bilgilerine ulaşılamamıştır.

4.1.3 Vaka ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grupları cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 5) (p: 0,895).

Tablo 5. Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet ve Yaş açısından Ki Kare Analizi ile Karşılaştırılması

		Vaka	Kontrol	Toplam	p _{cinsiyet}	p _{yaş}
Cinsiyet	Erkek	80 % 86,0	91 % 86,7	171 % 86,4	0,895	0,895
	Kadın	13 %14,0	14 %13,3	27 % 13,6		
	N	93	105	198		

Vaka ve kontrol gruplarının anne ve babaların çocukların doğumu esnasındaki yaşları açısından T-Testi ile karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Annenin gebelik esnasındaki yaşı için t=1,511, p=0,213; Babanın gebelik esnasındaki yaşı için t=0,822, p=0,612).

Vaka ve kontrol grupları temel gelişimsel basamakları edinme yaşları açısından karşılaştırıldığında vaka grubu kontrol grubuna göre yürüme, ilk kelimelerini söyleme, iki kelimedenden oluşan basit cümleler kurma ve gün içerisinde tuvalet eğitimini kazanma

becerilerini daha geç kazanmışlardır. Bu bulgular istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$). Bu bulgular Tablo 6’ da özetlenmiştir.

Tablo 6. Vaka ve Kontrol Gruplarının Temel Gelişimsel Basamakları Kazanma Açısından T-Testi ile Karşılaştırılması

		N	Ort $\pm$ SD	t	p
Yürüme (Ay)	Vaka	93	15,91 $\pm$ 7,73	4,199	<0,001
	Kontrol	103	12,59 $\pm$ 2,07		
İlk Kelime (Ay)	Vaka	82	26,63 $\pm$ 20,83	8,713	<0,001
	Kontrol	103	8,50 $\pm$ 3,14		
Cümle (Ay)	Vaka	63	52,86 $\pm$ 27,79	11,323	<0,001
	Kontrol	103	20,03 $\pm$ 7,65		
Tuvalet (Ay)	Vaka	75	45,97 $\pm$ 18,38	9,720	<0,001
	Kontrol	103	26,26 $\pm$ 7,75		

4.2 Kullanılan Ölçek ve Değerlendirme Araçlarından Elde Edilen Bulgular

Otizmli olguların ÇODÖ toplam puan ortalamaları $42,19 \pm 4,51$ olarak belirlenmiştir. ÇODÖ puanlarına göre olguların %12’si ölçeğin derecelendirme skorlamasına (30-37,5: hafif-orta şiddette otizm belirtileri, 37,5-60 ağır derecede otizm belirtileri) göre hafif-orta şiddette, %88’i ağır şiddette otizm belirtileri göstermektedir. SDKL ölçeği alt boyutlarında Aşırı Hareketlilik alt boyutu için ortalama değer $20,50 \pm 9,05$, Atalet alt boyutu için ortalama değer $21,12 \pm 9,89$, Yineleyen Davranışlar alt boyutu için $6,49 \pm 4,82$, Zarar Veren Davranışlar alt boyutu için $1,59 \pm 2,30$, Diğer Davranışlar alt boyutu için $6,15 \pm 3,05$ olarak saptanmıştır. Olguların ÇODÖ puanları ile SDKL alt boyutlarının her biri için anlamlı derecede ilişki gösterilmiştir (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7. Vaka Grubunun ÇODÖ ve SDKL Puanları

	Min	Max	Ortalama $\pm$ SD
ÇODÖ Toplam	33	51,50	41,98 $\pm$ 4,37
SDKL-Total Skor	6	124	55,17 $\pm$ 23,52
SDKL-Yinelenen Davranışlar	0	18	6,49 $\pm$ 4,82
SDKL-Zarar Veren Davranışlar	0	9	1,59 $\pm$ 2,30
SDKL-Diğer Davranışlar	0	12	6,15 $\pm$ 3,05
SDKL-Atalet	0	51	20,97 $\pm$ 9,99
SDKL-Aşırı hareketlilik	4	45	20,39 $\pm$ 9,01

Tablo 8. ÇODÖ ve SDKL Alt Boyutları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		SDKL-Aşırı hareketlilik	SDKL-Atalet	SDKL-Yinelenen Davranışlar	SDKL-Zarar Veren Davranışlar	SDKL-Diğer Davranışlar
ÇODÖ Toplam	R	,507**	,339**	,391**	,442**	,261**
	p	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,009
	N	93	93	93	93	93

Otizmlı olguların Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-V'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğinde DEHB belirti şiddetleri değerlendirildiğinde Dikkat Eksikliği alt ölçeği için puan ortalaması $14,75 \pm 6,57$, Hareketlilik/Dürtüsellik alt ölçeği için puan ortalaması $12,08 \pm 5,80$ olarak belirlendi. Her iki boyuttaki DEHB belirti şiddeti, ÇODÖ ve SDKL puanları ile istatistiksel olarak anlamlı olarak pozitif ilişki içerisindeydi (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Vaka Grubunun Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama Anketi Dikkat Eksikliği ile Hiperaktivite ve Dürtüsellik Puanlarının İncelenmesi

	Min	Max	Ortalama $\pm$ SD
Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları TA- Dikkat Eksikliği	1	27	$14,75 \pm 6,57$
Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları TA- Hiperaktivite ve Dürtüsellik	1	27	$12,08 \pm 5,80$

Tablo 10. Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-V'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğinde Belirti Şiddetinin ÇODÖ ve SDKL toplam puanları ile ilişkisi

		ÇODÖ	SDKL
Dikkat Eksikliği	R	0,298**	0,584**
	p	0,004	<0,001
	N	93	93
Hiperaktivite/Dürtüsellik	R	0,249**	0,637**
	p	0,016	<0,001
	N	93	93

Vaka grubundaki katılımcıların anne ve babalarının çocukların doğumu esnasındaki yaşları ve ÇODÖ ve SDKL toplam puanları açısından karşılaştırıldığında baba yaşının SDKL total puanı ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili mevcut olup, anne yaşı ile bu ilişki anlamlı düzeyde mevcut değildir. ÇODÖ toplam puanları her iki ebeveynin yaşları ile de anlamlı olarak ilişkili değildi (Tablo 11).

Tablo 11. Anne ve Babanın Çocuğun Doğumundaki Yaşları ile ÇODÖ ve SDKL Toplam Puanları Arasındaki İlişki

		ÇODÖ	SDKL
Anne Olma Yaşı	R	-0,115	-0,105
	P	0,274	0,318
	N	92	92
Baba Olma Yaşı	R	-0,151	-0,238*
	P	-0,151	0,022
	N	92	92

Vaka grubunu oluşturan katılımcıların cinsiyetine göre ÇODÖ ve SDKL toplam puanları arasındaki ilişki incelendiğinde erkek olgular her iki ölçekte de kadın olgulara göre daha yüksek puanlar almaktaydı; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Tablo 12). SDKL alt boyutları ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde de anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 12. Olguların Cinsiyetlerine Göre ÇODÖ ve SDKL Puanlarının Karşılaştırılması

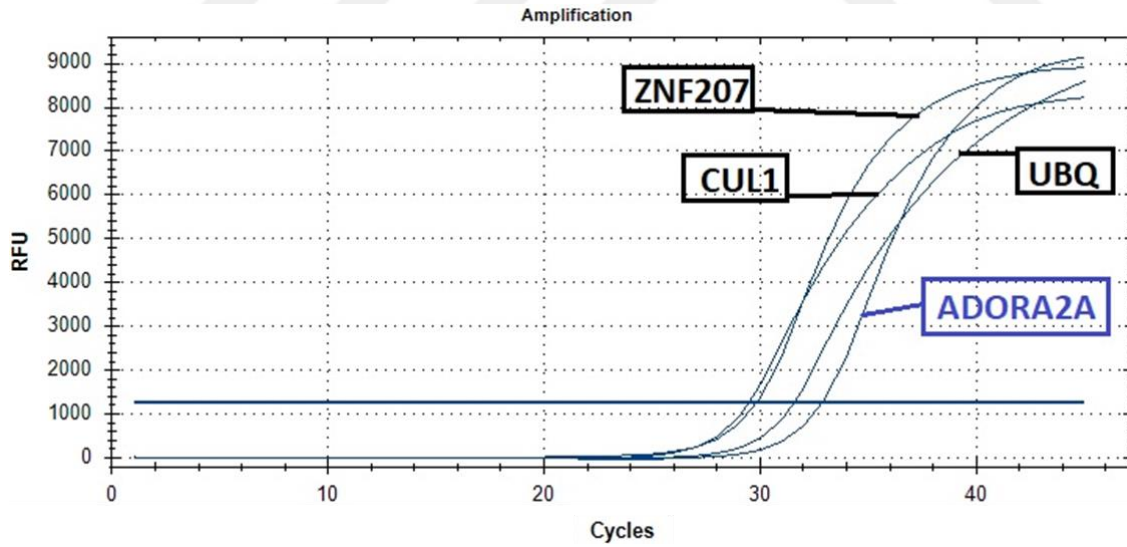
		N	Ort ± SD	Ort Fark	t	p
ÇODÖ	Erkek	80	42,30 ± 4,36	2,26	1,753	0,876
	Kadın	13	40,03 ± 4,02			
SDKL	Erkek	80	55,70 ± 23,70	3,77	0,535	0,373
	Kadın	13	51,92 ± 23,01			

4.3 Gen Ekspresyon Verilerine İlişkin Bulgular

- Real Time PCR ile çalışılan 3 ayrı kontrol örneklerinin (Referans 1 (UBQ), Referans 2 (CUL1) ve Referans 3 (ZNF207) gen ekspresyon verilerinin (Delta CT) ortalaması alınarak tek bir kontrol verisi elde edildi.
- Her örnek için, hedef gen olan *ADORA2A*'ya ait Delta CT değerinden o örnek için ortalama kontrol Delta CT değeri çıkarılarak DDct değerleri belirlendi.
- 2^{-DDct} metodu ile fold change (FC) hesaplandı, istatistik testleri için bu değerler kullanıldı.

Çalışmanın vaka grubunu oluşturan katılımcıların %26'sında; kontrol grubunu oluşturan katılımcıların %18'inde *ADORA2A* gen ekspresyonunun değişken miktarlarda mevcut olduğu belirlendi. Housekeeping genler olarak belirlenen üç gen (UBQ, CUL1, ZNF207) ekspresyonları tüm olgularda mevcuttu (Şekil 2).

Şekil 1. Housekeeping Genler ve *ADORA2A* Ekspresyon Profili



1. t-test → verideki NA değerleri kaldırılarak kalan veriler üzerinde t-test uygulandı.

Shapiro test sonuçları $W = 0.98837$, p değeri = 0.1184 gelmiş olup dağılım normallik göstermiştir. Bu yüzden hasta ve kontrol grubu arasında t testi uygulanmıştır.

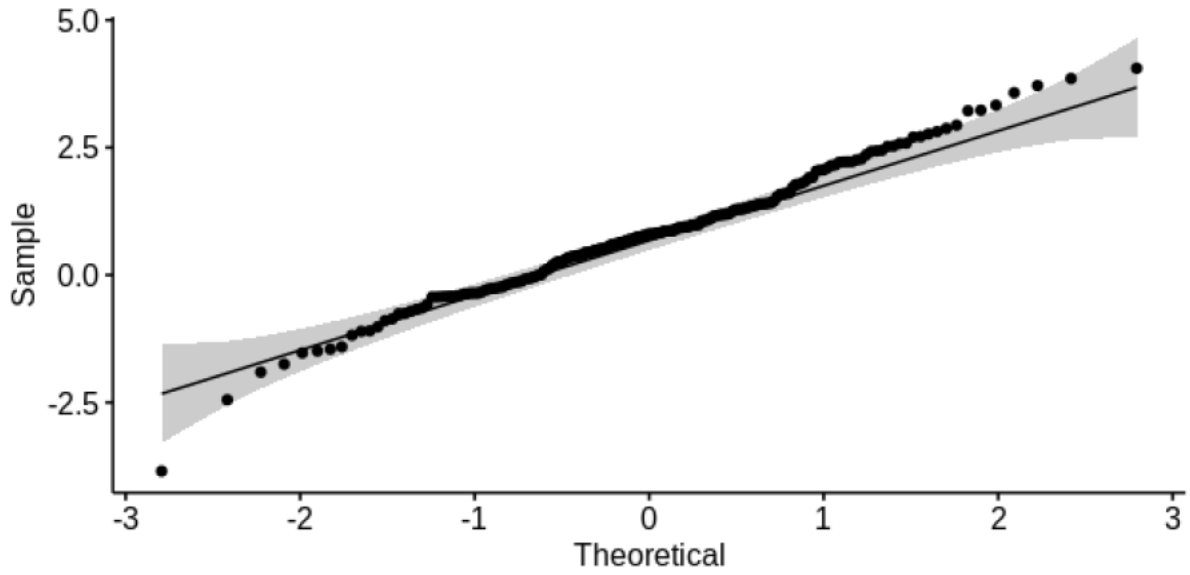
t-test sonucunda elde edilen verilere göre *ADORA2A* gen ekspresyonu için vaka grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.001504$). Bu test sonucunda elde

edilen veriler Tablo 10’da özetlenmiştir ve *ADORA2A* gen ekspresyonunun gruplar arasındaki ilişkisine dair boxplot grafik Şekil 2’te sunulmuştur.

Tablo 13. *ADORA2A* gen ekspresyonunun vaka ve kontrol grubu ortalamaları ve FC oranlarının t-test yöntemi ile incelenmesi

Gen Adı	Kontrol Ort.	Hasta Ort.	FC (log2(H/K))	p
<i>ADORA2A</i>	2,911496	3,327492	1,334219333	0.001504

Şekil 2. *ADORA2A* ekspresyon verilerinin kontrol ve hasta örnekleri arasındaki ilişkiyi gösteren boxplot grafiği (NA=0)



Vaka grubunda DEHB belirti şiddeti, Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-5’e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiş olup, Dikkat Eksikliği ve Aşırı Hareketlilik/Dürtüsellik alt boyutlarının her ikisi için de belirti şiddeti *ADORA 2A* ekspresyonu ile ilişkili bulunmamışken, ÇODÖ puanı arasında anlamlı bir negatif bir ilişki saptanmıştır (p: 0,038) (Tablo 13).

Tablo 14. Spierman Korelasyon Analizi ile *ADORA2A* Ekspresyonu ve DEHB Belirti Şiddeti ve ÇODÖ Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		ÇODÖ	Dikkat Eksikliği	Aşırı Hareketlilik/Dürtüsellik
<i>ADORA2A</i>	R	-0,216	-0,017	0,102
	p	0,038*	0,874	0,330
	N	93	93	93

Vaka grubunda SDKL total puanı ve alt kümeleri belirti şiddetleri ile *ADORA2A* ekspresyonu ilişkisi incelenmiştir. *ADORA2A* ekspresyonu düzeyi ile SDKL-Yinelenen Davranışlar belirti şiddeti ile negatif bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır(p: 0,046). Diğerler skorlarda herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 14).

Tablo 15 . Spierman Korelasyon Analizi ile *ADORA2A* ekspresyon verilerinin SDKL total ve alt puanları arasındaki ilişkisinin incelenmesi

		SDKL-Total	SDKL-Aşırı hareketlilik	SDKL-Atalet	SDKL-Yinelenen Davranışlar	SDKL-Zarar Veren Davranışlar	SDKL-Diğer Davranışlar
<i>ADORA2A</i>	R	-0,076	0,035	0,089	-0,207	-0,157	-0,011
	p	0,467	0,741	0,395	0,046*	0,133	0,917
	N	93	93	93	93	93	93

Vaka ve kontrol gruplarının ayrı ayrı ve toplam yaşları ile *ADORA2A* ekspresyonu düzeyi ilişkisi Spierman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir ve herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır (p_{vaka} : 0,494, p_{kontrol} : 0,277, p_{total} : 0,483).

Vaka ve kontrol gruplarının her ikisi de dahil edilerek, cinsiyet ve *ADORA2A* ekspresyonu düzeyi ilişkisi Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir, ancak herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır (p: 0,594) (Tablo 15).

Tablo 16. ADORA2A ekspresyon verilerinin her iki grubun dahil edilerek cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesi

		N	Ort $\pm$ SD	p
ADORA2A	Erkek	171	17,12 $\pm$ 15,07	0,594
	Kadın	27	24,47 $\pm$ 26,74	

Vaka grubu kendi içerisinde regresyonu olanlar ile ADORA2A ekspresyonu düzeyi ilişkisi incelenmiştir (Ki-Kare testi ile). Regresyonu olan grupta ADORA2A daha az eksprese ediliyor olmasına rağmen istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır (p: 0,485)(Tablo 16).

Tablo 17. ADORA2A ekspresyon verilerinin regresyonu olan OSB vakaları ile olan ilişkisinin incelenmesi

		N	Ort $\pm$ SD	Ort. Fark	t	p
ADORA2A	Vaka _{nonregrese}	61	21,33 $\pm$ 18,92	3,87	0,949	0,485
	Vaka _{regrese}	32	17,45 $\pm$ 18,27			

Vaka grubunda ayrıca ebeveynler arasında akraba evliliği olan OSB' li çocuk ve gençlerin de ADORA2A ekspresyon düzeyi ile ilişkisi (Ki-Kare testi ile) incelenmiş ancak, herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır (p: 0,098).

5. TARTIŞMA

OSB tüm ırk, etnik ve sosyoekonomik gruplarda görülen ve oldukça yaygın bir bozukluktur. Dünyada milyonlarca bireyi etkilemekte ve etkilenen bireyi yaşamı boyunca desteklemek mali yükümlülüğü çok yüksek olan bir rahatsızlıktır. Yaygınlığın giderek artmasının kısmen teşhis ve farkındalığın artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Otizmin etyopatogenezi bilinmemekle birlikte klinik belirtiler çok çeşitlidir ve birçok olası genetik ve çevresel faktörün etkileşimi söz konusudur. Otizmin multipl ailesel kalıtım paternleri ve ortaya çıkarılan yaklaşık 1000 gen ile ilişkisi olduğu tahmin edilen güçlü ve kompleks bir genetik komponenti bulunmaktadır(152). Ancak standart tıbbi genetik değerlendirme tekniklerini kullanarak, otizm spektrumundaki çocukların yaklaşık % 20-25' inde genetik bir neden tanımlanabilir, geriye kalan kısmın ise genetik olarak hala sebebi bilinmemektedir (55). Mikroarray teknolojilerinin ortaya çıkışı birçok hastalık durumunda fenotipik varyasyonun moleküler temelini çözmeye yardımcı olan genom çapında ekspresyon profilinin tasarımı ve uygulanmasına izin vermiştir. Ekspresyon profili otizmdeki olası transkriptomik sapmaları hem genlerde hem de gen-ağ seviyelerinde değerlendirme fırsatı sağlamıştır(1). Önceki çalışmalarda *ADA* ve *ADORA2A* genindeki değişikliklerin otizmle ilişkisinin olabileceği ile ilgili sonuçlar bulunmuştur. Otizmde *ADORA2A* gen polimorfizmi ise sadece bir çalışmada araştırılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. farklı ırklardan seçilen popülasyonlarda farklı sonuçlar verdiğini bilmekteyiz(139). Ancak şu ana kadar, araştırmacıların bilgisi dahilinde bu araştırmanın yürütüldüğü tarihe kadar otizmde *ADORA2A* ekspresyonunun incelendiği herhangi bir literatür verisi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, daha önceki araştırmalarda otizm ile ilişkili değişikliklerin gösterildiği *ADORA2A* geninin otizmlili olgulardaki ekspresyon profilini incelemeyi amaçladık.

5.1 Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Araştırmada vaka grubunda yer alan katılımcıların %87' si erkek, %13' ü kadın olup, ay cinsinden yaş ortalaması $111,33 \pm 43,53$ ay iken, kontrol grubunda yer alan katılımcıların %86,7' si erkek, %13,3' ü kadın olup, ay cinsinden yaş ortalaması $110,65 \pm 46,33$ aydı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Literatürde *ADORA2A* geninin yaş ve cinsiyete göre farklı dokularda ekspresyon düzeyini belirten normatif bir aralığı belirlenmiş olmaması göz önünde bulundurulduğunda grupların yaş ve cinsiyet açısından benzer olması bu faktörlerin karıştırıcı etkilerini azaltmakta yardımcı olmuştur. Otizmin erkek ve kız cinsiyetlerde görülme oranları ile ilgili 47 çalışmada erkek/kız oranları 1.8: 1 ila 15.7: 1 arasında değişmektedir (153). Hastalığın şiddeti ve tanımı, eşlik eden

zihinsel yetersizliklerin dahil edilip edilmemesi ve verilerin klinik ya da toplum temelli araştırma sahalarından elde edilmesi gibi çalışma dizayn ve metodolojileri ile ilgili farklılıklar bu aralığın genişliğinden sorumlu tutulabilir. Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 6,69 idi. Otizmli kızlarda eşlik eden epilepsi gibi nörolojik bozuklukların ve ağır zihinsel yetersizliğin erkek olgulara göre daha sık olarak görüldüğü bilinmektedir (44). Bu özelliklerin çalışmamızda dışlama kriterleri olmaları nedeniyle çalışmamızın vaka grubundaki cinsiyet dağılımlarını açıklamakta anlamlı olabilir.

Çalışmaya dahil edilen gruplar temel gelişimsel basamakları kazanma yaşları açısından karşılaştırıldığında kontrol grubundaki katılımcılar 3,58 ay daha erken yürümeye başlamış, 17,50 ay daha erken ilk kelimelerini söylemiş, 31,88 ay daha erken iki kelimelik basit cümleler kurmaya başlamış ve 19,99 ay daha erken gün içerisinde tuvalet eğitimlerini kazanmışlardı. Bu basamakların tamamı için farklılıklar literatürle uyumluydu ve ileri derecede belirgin ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

İleri ebeveyn yaşının otizm riskini arttırdığı literatürde tutarlı olarak gösterilmiştir. Bu artmış riskin altında yatan patogenetik süreçler aydınlatılamamış olsa da özellikle artmış paternal yaşın germline mutasyonlar ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (117, 118). Bizim çalışmamızda vaka grubundaki olguların ebeveynlerinin anne olma yaşları ortalamaları $28,34 \pm 6,38$; baba olma yaşları ortalamaları $32,06 \pm 6,46$ iken kontrol grubundaki olguların ebeveynlerinin anne olma yaşları ortalamaları $27,67 \pm 5,70$; baba olma yaşları ortalamaları $32,05 \pm 7,14$ yıl olarak belirlenmiştir. Her iki grup ebeveyn yaşları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Anne yaşı $t=0,780$, $p=0,436$; Baba yaşı $t=0,133$, $p=0,894$).

Çalışmaya dahil edilen otizmli olguların ÇODÖ toplam puan ortalamaları ve SDKL ölçeği hem toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, dahası bu ilişkinin SDKL ölçeğinin alt boyutlarının tamamı için de istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu saptanmıştır. İlişkinin en belirgin olduğu alanlar Aşırı Hareketlilik ve Zarar Veren Davranışlar boyutları idi. Davranışsal ve duygusal problemlerin değerlendirilmesinde SDKL literatürde sık kullanılan bir ölçek olmakla birlikte, literatürde farklı araştırmacılar tarafından eşlik eden duygusal ve davranışsal problemlerin SDKL kullanılarak tarandığı çalışmalarda otizm belirti şiddetinin daha yüksek SDKL puanları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da elde edilen bu bulgular da literatürle uyumlu olarak yorumlandı.

5.2 ADORA2A Gen Ekspresyonu

5.2.1 ADORA2A Geninin Otizm ile İlişkisi

ADORA2A' nın 22q11.23 üzerinde yer aldığı bilinmektedir. Ayrıca Velokardiyofasiyal Sendrom olarak da bilinen Di George Sendromu (22q11DS) da 22q11.2 delesyonu neticesinde meydana gelen, kadın ve erkek bireyleri eşit derecede etkileyen, prevalansı yaklaşık 4.000 doğumda 1 olan konjenital multisistemik bir hastalıktır. Kromozom 22' nin uzun kolunda yaklaşık 1.2-3 megabazlık bir delesyon sonucu meydana gelmektedir. Bu sendroma eşlik eden birçok psikopatolojinin olduğu bilinmektedir. En çarpıcı olanlarından biri de %20-30 oranlarında görülen “Psikotik Bozukluklar” dır (154). 2001 yılında 32 22q11DS hastasında OSB eşlik etme oranı % 30 olarak saptanmıştır. Bu vakalardan OSB için yeterli kriterleri karşılamayanların % 50' sinden fazlası ise, tanı almasalar da otizmin üç temel alanından (iletişim, sosyal etkileşim, basmakalıp davranış) belirtiler sergilemişlerdir (155). 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise 60 22q11DS hastasında % 50 oranında OSB, % 26.7 oranında psikotik semptom ve % 11.7 oranından Psikotik Bozukluk sıklığı saptanmıştır. Bilişsel bozulma düzeyinin de psikiyatrik morbidite üzerine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (154).

Literatürde ayrıca trizomi 22, translokasyon 20/22, ring kromozomu 22, 22q13.3 delesyonu, 22q11.2 duplikasyonuna eşlik eden otizm vakaları da bildirilmiştir (156). 2016 yılında 22q11.2 Duplikasyon Sendromuna (22q11.2DupS) eşlik eden OSB sıklığı araştırılmış ve % 14-25 olarak bulunmuştur (157). 22q11.2 DS' nun fare modellerinde yapılan bir araştırmada ise, gelişimin erken dönemlerinde eksprese edilen parvalbümin üreten internöronların bu delesyondan etkilendiği belirtilmiştir. 22q11.2 delesyonunun, internöronların uygun göç ve yerleşimini sağlayan Cxcr4 (sitokin C-X-C kemokin reseptörü tip 4)' ün ekspresyon düzeyini azaltarak bu duruma sebep olabileceği ve şizofreni/otizm gibi nörogelişimsel bozukluklara yatkınlaştırabileceği belirtilmiştir (158).

BTBR T + tf / J (BTBR) fareleri ile yapılan bir çalışmada ADORA2A agonisti CGS 21680 (CGS) ve antagonisti SCH 5826 (SCH) kullanılmıştır. Kendi kendini temizleme, sıcak plaka testleri göz önünde bulundurulmuş ve dalak CD4+ T hücrelerindeki IL-17A, ROR γ t, Foxp3 ve IL-10 düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca beyin dokusunda IL-17A, ROR γ t, Stat3, pStat3, Foxp3 ve IL-10' un mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri de değerlendirilmiştir. Sonuç olarak SCH' nin IL-17A ve ROR γ t ekspresyon seviyelerini belirgin bir şekilde arttırdığı ve CD4+ hücrelerinde Foxp3 ve IL-10 ekspresyon seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. CGS' nin ise IL-17A, ROR γ t, Stat3 ve pStat3 seviyelerini önemli

ölçüde düşürdüğü ve Foxp3 ve IL-10 mRNA ve protein ekspresyon seviyelerini kontrol ve SCH tedavilerine kıyasla arttırdığı saptanmıştır. Ek olarak CGS ile tedavi edilen fareler kontrol ve SCH tedavisi verilen farelere kıyasla önemli ölçüde azalmış bir kendi kendine tımar skoru ve sıcak plaka testine daha düşük bir yanıt verdiği gözlenmiştir(159).

BTBR fareleri üzerinde yine *ADORA2A* agonisti CGS ve antagonisti SCH kullanılarak, dalak ve beyinde bazı inflamasyon mediatörlerinin mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Dalakta ve splenik CD4⁺ hücrelerindeki IL-2⁺, IL-6⁺, IL-9⁺, IFN- γ ⁺, TNF- α düzeylerinin, CGS ile tedavi edilen farelerde SCH ile tedavi edilenlere ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük, TGF- β ⁺ nın ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve western blot analizleri kullanılarak beyin dokusunda CGS ile tedavi edilenlerde IL-2, IL-6, IL-9, IFN- γ ⁺, TNF- α mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinde bir azalma; SCH ile tedavi edilenlerde ise Th1 seviyesinde artma, Th2 seviyesinde ise azalma gösterilmiştir. Th1/Th2 altküme oranlarındaki dengesizlik, otizm gelişmesinde otoimmün bir fenomen rol oynadığı bilinmektedir. BTBR fareleri otizmlili bireylerde gözlenen benzer inflamatuvar fenotipler göstermektedirler. Bu farelerdeki yüksek kemokin ve sitokin düzeyleri, yani immün belirteçler sosyal bozulma ve tekrarlayıcı tımar davranışları ile ilişkilidir(160).

BTBR fareleri ile yapılan bir diğer çalışmada *ADORA2A* agonisti CGS ve antagonisti SCH' nın, C-C ve C-X-C (CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CXCR3, CXCR4 ve CXCR5) kemokin reseptörleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. CGS ile tedavi edilenlerde splenik CD8⁺ T hücrelerindeki CCR3⁺, CCR4⁺, CCR5⁺, CCR6⁺, CCR7⁺, CXCR3⁺, CXCR4⁺ ve CXCR5⁺ üretiminin, SCH ile tedavi edilenlere ve kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Ayrıca RT-PCR analizi CGS ile tedavi edilen farelerin beyin dokusundaki C-C ve C-X-C kemokin reseptörleri gen ekspresyon seviyelerinin, kontrol ve SCH ile tedavi edilenlere oranla azaldığını ortaya koymuştur(161).

OSB gibi tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili olduğu bilinen bir psikiyatrik bozukluk olan Tourette Sendromu (TS)' nda *ADORA2A* rs5751876 ve A1R rs2228079 polimorfizm ilişkisi araştırılmıştır. Fransa' da yapılan bu çalışma 4-54 yaş arası 162 vaka (75' i çocuk ve 131' i erkek) ve cinsiyet/yaş/etnisite açısından eşleştirilmiş 270 kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Sadece iki anlamlı polimorfizm ortaya çıkmış ve bunlardan biri A1R ekzon 2' de (rs2228079, c.306T> G, A102A) ve bir tanesi *ADORA2A* ekzon 3' te (rs5751876, c.1083T> C, Y361Y) yer almıştır. A1R rs2228079'un GG genotipi, tik başlangıcının erken yaşı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p = 0.046). *ADORA2A* rs5751876

(T allellerinin sayısı) TS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,018$). Ayrıca *ADORA2A* rs5751876 T alelinin kontrol grubunda erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu da bulunmuştur ($p = 0,030$). Komorbid DEHB olan TS hastalarında rs5751876 minor allel T sıklığı daha düşük ($p = 0.022$), OKB' si olmayan anksiyete bozukluğu eşlik eden grupta ise TT + TC genotipleri daha az görülmüştür ($p = 0.045$) (144).

ADORA2A ile OSB arasındaki ilişkinin araştırıldığı genetik çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. 2010 yılında yapılan bir araştırmada *ADORA2A* genine ait 8 adet SNP otizm, otistik semptomlardaki fenotipik değişkenlik ve anksiyete öyküsünü ilişkilendirmek için incelenmiştir. Almanya' da Saarland Üniversitesi Hastanesi' nde Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD dan OSB tanısı ile takipli beyaz ırktan olan 98 (8 i kadın, %8,2 si) birey dahil edilmiştir. 234 kontrol grubu ile karşılaştırma yapılan çalışmada rs5751862, rs2298383, rs3761422, rs2236624, rs4822492 ve ekzonik olan rs5760405 (263C/T), rs5751876 (1976C/T), rs35320474 (2592T/-) SNP ler incelenmek üzere seçilmiştir. İntron 4 te bulunan rs2236624-CC ile OSB arasında nominal bir ilişki saptanmıştır ($p: 0,021$). OSB semptomlarındaki fenotipik değişkenliğin ise rs3761422, rs5751876 ve rs35320474'ten etkilendiği belirlenmiştir (9).

5.2.2 Genom Düzeyindeki İlişkiden İşleve

Yukarıda özetlenen çalışmalarda *ADORA2A* ile ilgili hem reseptör hem de genomik düzeydeki değişikliklerin otizm ile ilişkisi incelenmiştir. Farklı araştırmacılar tarafından farklı canlılar ve popülasyonlarda yürütülen bu çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Ayrıca istatistiksel olarak güçlü bir ilişki her zaman hastalık ile söz konusu genetik değişikliğin nedensel ilişkisine işaret etmeyebilir. Daha önceki çalışmalarda genom ve reseptör düzeyinde otizm ile *ADORA2A* arasında bir ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu durum *ADORA2A*' nın ekspresyon düzeyinde de otizmde bir rolü olabileceğine işaret edebilir. Bu ilişkinin aydınlatılabilmesi için transkripsiyonel düzeyde incelemeler faydalı olacaktır.

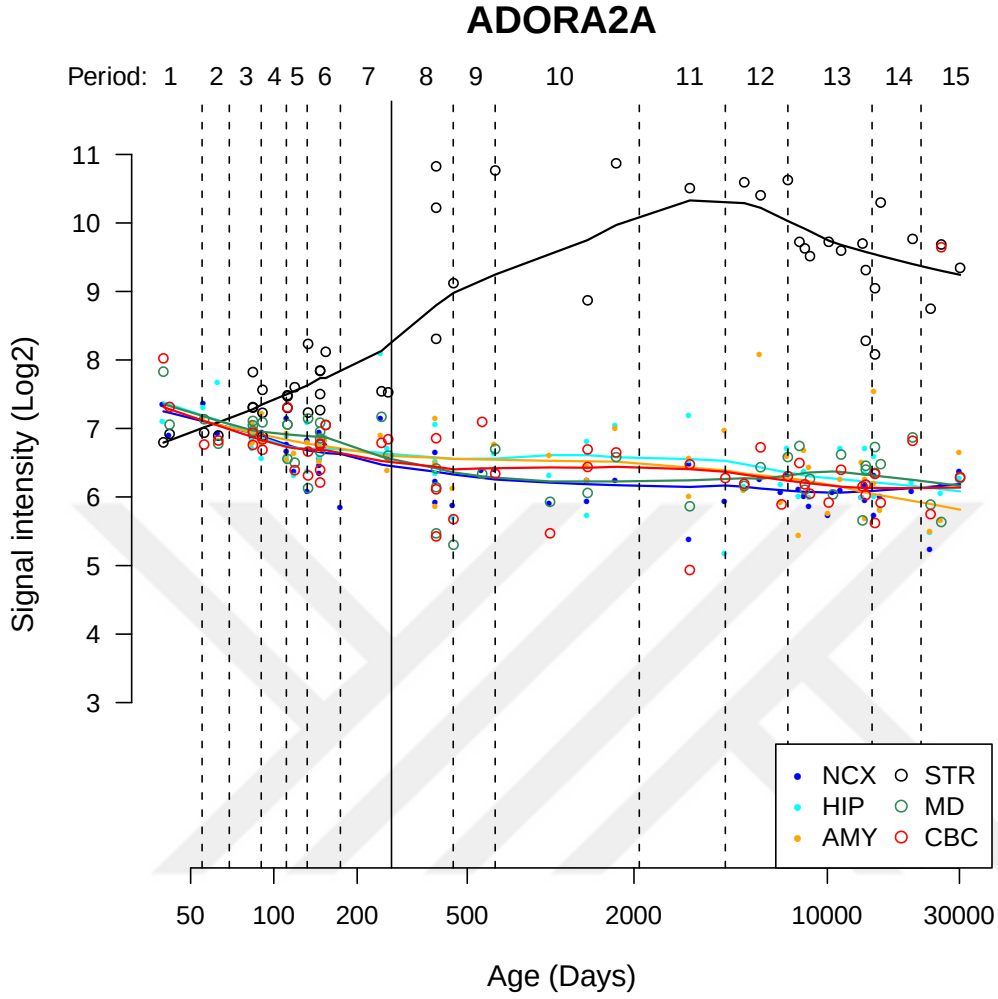
Otizmde beyin dokusundan alınan örnekler ile ilgili yapılan çalışmalar özgül genlerin ve gen ürünlerinin, doğrudan otizmde etkilenmiş beyin bölgelerindeki ekspresyon seviyeleri hakkında eşsiz bilgiler sunsa da bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Otizmdeki genetik heterojenitenin çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda, örneklem sayıları görece küçüktür. Bununla birlikte post-mortem yapılan çalışmalarda ölüm sebebi ve ilişkili

parametreler de bu gen ekspresyonunu etkiliyor olabilir (162). Dahası post-mortem dokulardan elde edilen RNA kalitesi düşük olabilir ve araştırma sonuçlarını etkileyebilir.

Periferal dokulardan alınan örnekler ile yürütülen gen ekspresyon çalışmaları, yukarıdaki zorlukların üstesinden gelmek için bir olanak sağlayabilir (162). Sağlıklı yetişkinlerde yapılan birkaç çalışmada çoğu genin ekspresyon paterninin zaman içerisinde stabil olduğu, ancak %1-2 oranında genin ekspresyon paterninin en az bir aylık periyotlarda belirgin değişiklikler gösterdiği belirtilmiştir (163). Ek olarak, OSB'li bireylerde bilişsel, davranışsal ve duygusal semptomları inceleyen çalışmalarda, bu semptomların genellikle zaman içerisinde kalıcılık gösterdikleri bilinmektedir (164). Bu nedenle uzun süre boyunca var olmaya devam eden bu fenotiplerin altında yatan ekspresyon paternleri semptomların oluşmaya başladığı yaşlardan sonra da mevcut olmaya devam edebilir. Beyin ve periferal kan hücreleri arasındaki transkriptomik profillerin arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamış olsa da, literatürde giderek artan sayıda çalışmada doğrudan etkilenmemiş dokulardaki ölçümlerin hastalığın biyobelirteçleri ya da işaretleri hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir. Periferal dokulardan edinilen örneklerin değerlendirilmesi, nöral transkriptomun dolaylı ve yaklaşık bir temsilini yakalama imkânı sunabilir. Nitekim bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda (Tourette Bozukluğu, multipl sklerozis, migren) karakteristik periferal kan ekspresyon paternleri belirlenmiştir(165).

Beyin transkriptom verileri Şekil 5'te sunulmuştur(166). Tüm beyin bölgelerinde erken gebelik dönemlerinde yüksek olan ekspresyon seviyeleri zamanla azalmakta ve nisbeten stabil bir seyir gösterirken, özellikle repetatif davranış kalıbı ile ilişkili olan striatum da doğum sonrası da artarak devam eden ekspresyon düzeyleri dikkat çekmektedir(167).

Şekil 3. *ADORA 2A* 'nın beyin transkriptom verileri



Çalışmamızda gen ekspresyon düzeylerini belirlerken, normalize edici olarak referans genler kullanıldı. Bu yöntemin avantajı başlangıçtaki kantiteyi bilme gerekliliğini ortadan kaldırmasıdır. Gen ekspresyon analizi gibi başlangıç materyalinin genellikle sınırlı olduğu durumlarda absöüt kantifikasyon yerine bu yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde birden fazla referans gen kullanımının kantifikasyon doğruluğunu arttırdığı bilindiği ve önerildiği üzere üç farklı referans gen kullanıldı (*UBQ*, *CUL1*, *ZNF207*). Kontrol grubunu oluşturan örnekler kalibratör olarak kullanılarak vaka grubundaki *ADORA2A* ekspresyonları kontrol grubundaki ekspresyona oranla artış ya da azalmış ekspresyonları tayin edildi. İki grup arasındaki kat değişimi (fold change) belirlenirken Livak metodu kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre *ADORA2A* gen ekspresyonunun vaka grubunda

kontrol grubundan daha fazla eksprese edildiği (vaka ort=3,327492 , kontrol ort=2,911496 , FC=1,334219333) ve istatistiksel olarak bu değişimin anlamlı olduğu gösterildi ($p=0.001504$). Literatürde *ADORA2A* ekspresyonun nöroinflamasyon durumunda arttığı belirtilmiştir. Otizmin ömür boyu devam eden kronik bir nöroinflamatuvar bozukluk olduğu göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın bu sonucunun literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Aynı zamanda vaka grubunda *ADORA2A* ekspresyon düzeyinin ÇODÖ puanı ile istatistiksel olarak anlamlı olan negatif yönde bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır ($p=0,038$). Ancak Dikkat Eksikliği ve Aşırı Hareketlilik/Dürtüsellik alt boyutlarının her ikisi için de belirti şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum DEHB’ den bağımsız bir şekilde *ADORA2A* ekspresyonunun otizm ile ilişkili olabileceğini düşünmemize yol açmıştır. Ayrıca vaka grubundaki *ADORA2A* ekspresyon düzeyi ile SDKL-Yinelenen Davranışlar belirti şiddeti ile anlamlı bir negatif korelasyon ilişkisi saptanmış ($p=0,046$), diğer skorlarda herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Tekrarlayıcı davranışların beyinde özellikle striatum, bazal gangliyonlar, kaudat, putamen ve talamus ile ilişkili olduğu bilinmektedir (119, 121). Literatürde *ADORA2A*’nın bu bölgelerde D2 reseptörleri ile birlikte bulunduğu ve aralarında negatif bir etkileşim söz konusu olduğu belirtilmektedir (129). Çalışmamızda da *ADORA2A* ekspresyon düzeyinin tekrarlayıcı davranışlarla negatif korelasyonu, bu durumun literatürde yer alan D2 antagonizması ile ilişkili olabileceğini düşünmemize yol açmıştır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada *ADORA2A* gen ekspresyonunun otizmlili olgularda yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna göre artmış olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Literatürde *ADORA2A* geni ile ilgili değişiklikler en tutarlı bir biçimde Anksiyete Bozuklukları ile ilişkilendirilmiş olsa da; Tourette Sendromu, Depresyon ve şizofreni gibi diğer nöropsikiyatrik bozukluklar ile ilişkili genetik değişiklikler de tanımlanmıştır. Ancak özellikle otizmlili hayvan modeli kullanılarak yapılan deneylerde *ADORA2A*'nın uyarılmasının çeşitli genlerin ekspresyonunu etkilediği, inflamasyon mediatörlerini azalttığı ve fenotipik olarak da otizmin çekirdek belirtilerinden duyuşal hipo/hipersensitivite ile yinelenen davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda *ADORA2A* ekspresyon düzeyi ile otizmin belirti şiddeti ve yineleyici davranışlar ile negatif bir korelasyon göstermesi, bozukluğun spektrumal kısmı ile de ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Literatürde *ADORA2A* geninin farklı dokular ve yaşlara özgü ekspresyon profilinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu çalışma, bu alanda sonraki çalışmalar için bir temel de oluşturabilir. Otizm ile ilişkili olarak; *ADORA2A* geninde gösterilen bu değişiklikler ve çalışmamızda saptanan ekspresyon düzeylerinin sonraki çalışmalarda daha büyük popülasyon ve ırklarda, eşlik eden olası genetik değişikliklerle ilişkisellik bağlamında ve *ADORA2A* geni komşuluğunda yer alan diğer genlerin genomik ve transkripsiyonel değişikliklerinin de dahil edilerek araştırılması otizmin etiyoşojisine dair genetik etmenlere dair kavrayışımızı arttıracaktır.

KAYNAKÇA

1. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TIJFm. Autism Spectrum Disorder-A Complex Genetic Disorder. 2015;57(1):19-28.
2. Mills JH, Kim D-G, Krenz A, Chen J-F, Bynoe MSJTJol. A2A adenosine receptor signaling in lymphocytes and the central nervous system regulates inflammation during experimental autoimmune encephalomyelitis. 2012;1200545.
3. Sitkovsky MV, Lukashev D, Apasov S, Kojima H, Koshiba M, Caldwell C, et al. Physiological control of immune response and inflammatory tissue damage by hypoxia-inducible factors and adenosine A2A receptors. 2004;22:657-82.
4. Chen J-F, Pedata FJCpd. Modulation of ischemic brain injury and neuroinflammation by adenosine A2A receptors. 2008;14(15):1490-9.
5. Ning Y-L, Yang N, Chen X, Xiong R-P, Zhang X-Z, Li P, et al. Adenosine A2A receptor deficiency alleviates blast-induced cognitive dysfunction. 2013;33(11):1789-98.
6. V Lopes L, M Sebastiao A, A Ribeiro JJCtimc. Adenosine and related drugs in brain diseases: present and future in clinical trials. 2011;11(8):1087-101.
7. Langen M, Schnack HG, Nederveen H, Bos D, Lahuis BE, de Jonge MV, et al. Changes in the developmental trajectories of striatum in autism. 2009;66(4):327-33.
8. Fehr E, Camerer CFJTics. Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. 2007;11(10):419-27.
9. Freitag CM, Agelopoulos K, Huy E, Rothermundt M, Krakowitzky P, Meyer J, et al. Adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) variants may increase autistic symptoms and anxiety in autism spectrum disorder. 2010;19(1):67-74.
10. KITA Y, HOSOKAWA T. History of Autism Spectrum Disorders. 2011.
11. Kanner LJNc. Autistic disturbances of affective contact. 1943;2(3):217-50.
12. Kanner LJJoP. Early infantile autism. 1944.
13. Asperger H, Frith UT. 'Autistic psychopathy' in childhood. 1991.
14. Potter HWJJoP. Schizophrenia in children. 1933;89(6):1253-70.
15. Bender LJAJoO. Childhood schizophrenia: Clinical study of one hundred schizophrenic children. 1947;17(1):40.
16. Tidmarsh L, Volkmar FRJTCJoP. Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. 2003;48(8):517-25.
17. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn (Washington, DC: APA). 2013.
18. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. 2009;124(5):1395-403.
19. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. 2018;67(6):1.
20. Zhou H, Xu X, Yan W, Zou X, Wu L, Luo X, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-Centre Population-Based Study Among Children Aged 6 to 12 Years. 2018.
21. Xu G, Strathearn L, Liu B, Bao WJJ. Prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents, 2014-2016. 2018;319(1):81-2.
22. Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews FE, et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. 2009;194(6):500-9.
23. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. 2011;168(9):904-12.
24. Charman T. The highs and lows of counting autism. Am Psychiatric Assoc; 2011.
25. Poovathinal SA, Anitha A, Thomas R, Kaniyammattam M, Melempatt N, Anilkumar A, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a semiurban community in south India. 2016;26(9):663-5. e8.
26. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele JJJp. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. 2018;75(5):514-23.

27. Palomo R, Belinchón M, Ozonoff S, J. Pediatrics B. Autism and family home movies: a comprehensive review. 2006;27(2):S59-S68.
28. Werner E, Dawson G, J. Aogp. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. 2005;62(8):889-95.
29. Zwaigenbaum L, Thurm A, Stone W, Baranek G, Bryson S, Iverson J, et al. Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: methodological and practical issues. 2007;37(3):466-80.
30. De Giacomo A, Fombonne E, J. c, psychiatry a. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. 1998;7(3):131-6.
31. Rogers SJ, DiLalla D, J. A, Psychiatry A. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. 1990;29(6):863-72.
32. Wimpory DC, Hobson RP, Williams JMG, Nash S, J. A, Disorders D. Are infants with autism socially engaged? A study of recent retrospective parental reports. 2000;30(6):525-36.
33. Coonrod EE, Stone W, J. I, Children Y. Early concerns of parents of children with autistic and nonautistic disorders. 2004;17(3):258-68.
34. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy CJ. Prevalence of autism in a US metropolitan area. 2003;289(1):49-55.
35. Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, Rogers S, Carter A, Carver L, et al. Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. 2009;123(5):1383-91.
36. Young RL, Brewer N, Pattison C, J. A. Parental identification of early behavioural abnormalities in children with autistic disorder. 2003;7(2):125-43.
37. Gray K, Tonge B, J. op, health c. Are there early features of autism in infants and preschool children? 2001;37(3):221-6.
38. Charman T, Baron-Cohen S, Swettenham J, Baird G, Cox A, Drew A, J. Cd. Testing joint attention, imitation, and play as infancy precursors to language and theory of mind. 2000;15(4):481-98.
39. Colgan SE, Lanter E, McComish C, Watson LR, Crais ER, Baranek G, J. CN. Analysis of social interaction gestures in infants with autism. 2006;12(4-5):307-19.
40. Signs F. Developmental disability, early intervention, developmental delays, autism screening and early intervention autism: first signs. 2009.
41. Johnson CP, Myers S, J. P. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. 2007;120(5):1183-215.
42. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner M, J. RoP. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. 2018;30(1):40-61.
43. Thomas S, Hovinga ME, Rai D, Lee B, J. Joa, disorders d. Brief report: prevalence of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder: the US National Survey of Children's Health 2011–2012. 2017;47(1):224-9.
44. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M, J. DM, Neurology C. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. 2018;60(1):19-29.
45. van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S, J. Cc, review fp. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. 2011;14(3):302.
46. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. 2006;36(7):849-61.
47. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G, J. A, AoC, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. 2008;47(8):921-9.
48. Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G, J. A. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. 2006;10(1):103-16.
49. Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. 2010;31(4):267-75.
50. Gadow KD, DeVincent CJ, Drabick D, J. JoA, Disorders D. Oppositional defiant disorder as a clinical phenotype in children with autism spectrum disorder. 2008;38(7):1302-10.
51. Bölte S, Poustka F, J. N, Aging. Genetic, environmental and immunologic factors in the etiology of autism spectrum disorders. 2003;2(4):175-9.

52. Won H, Mah W, Kim EJFimn. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. 2013;6:19.
53. Schaefer GBlljoms. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. 2016;17(2):180.
54. Talkowski ME, Minikel EV, Gusella JFJHrop. Autism spectrum disorder genetics: diverse genes with diverse clinical outcomes. 2014;22(2):65-75.
55. Miles JHJGiM. Autism spectrum disorders—a genetics review. 2011;13(4):278.
56. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff NJJ. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. 2003;290(3):337-44.
57. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CWJTin. Neuroanatomy of autism. 2008;31(3):137-45.
58. Shen MD, Nordahl CW, Young GS, Wootton-Gorges SL, Lee A, Liston SE, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. 2013;136(9):2825-35.
59. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, Filipek PA, Kemper TL, Normandin JJ, et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. 2004;55(4):530-40.
60. Ecker CJA. The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. 2017;21(1):18-28.
61. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. 2005;62(12):1366-76.
62. Courchesne E, Karns C, Davis H, Ziccardi R, Carper R, Tigue Z, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder an MRI study. 2001;57(2):245-54.
63. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E, et al. Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. 2005;58(3):226-32.
64. Gardener H, Spiegelman D, Buka SLJP. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. 2011;128(2):344-55.
65. Tchaconas A, Adesman AJCoip. Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update. 2013;25(1):130-43.
66. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang GJM. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. 2017;96(18).
67. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg AJMa. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. 2017;8(1):13.
68. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: a systematic review and meta-analysis. 2015;55:322-32.
69. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto IJlJoe. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. 2014;43(2):443-64.
70. Hadjikhani NJMH. Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link? 2010;74(5):880-3.
71. Takeuchi Y. Serotonergic Neurotransmission in Autism Spectrum Disorders. Autism-A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour: InTech; 2011.
72. Chugani DCJPC. Neuroimaging and neurochemistry of autism. 2012;59(1):63-73.
73. Doyle CA, McDougle CJ. Dopamine. Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders: Springer; 2013. p. 988-94.
74. Manent J-B, Represa AJTN. Neurotransmitters and brain maturation: early paracrine actions of GABA and glutamate modulate neuronal migration. 2007;13(3):268-79.
75. Purcell A, Jeon O, Zimmerman A, Blue M, Pevsner JJN. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. 2001;57(9):1618-28.
76. Bahmani M, Sarrafchi A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei MJCPd. Autism: Pathophysiology and promising herbal remedies. 2016;22(3):277-85.
77. Chacón LMM, Martín MMB. Autism Spectrum Disorder. A Clinical Neurophysiology Approach I. Translational Approaches to Autism Spectrum Disorder: Springer; 2015. p. 65-83.
78. Spence SJ, Schneider MTJPr. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. 2009;65(6):599.
79. Ekinci O, Arman AR, Işık U, Bez Y, Berkem MJE, Behavior. EEG abnormalities and epilepsy in autistic spectrum disorders: clinical and familial correlates. 2010;17(2):178-82.

80. Mulligan CK, Trauner DAJJoA, disorders d. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. 2014;44(2):452-8.
81. Strzelecka JJRiASD. Electroencephalographic studies in children with autism spectrum disorders. 2014;8(3):317-23.
82. Levisohn PMJE. The autism-epilepsy connection. 2007;48:33-5.
83. Onore CE. Immunology in autism spectrum disorder: University of California, Davis; 2013.
84. Theoharides TC, Kempuraj D, Redwood LJEOP. Autism: an emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy. 2009;10(13):2127-43.
85. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PHJPotNAoS. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. 2012;109(31):12776-81.
86. Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed IJEjop. Mast cells, brain inflammation and autism. 2016;778:96-102.
87. Rossi CC, Van de Water J, Rogers SJ, Amaral DGJB, behavior,, immunity. Detection of plasma autoantibodies to brain tissue in young children with and without autism spectrum disorders. 2011;25(6):1123-35.
88. Mostafa GA, Al-Ayadhi LYJJon. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. 2013;261(1-2):77-81.
89. Croonenberghs J, Wauters A, Devreese K, Verkerk R, Scharpe S, Bosmans E, et al. Increased serum albumin, γ globulin, immunoglobulin IgG, and IgG2 and IgG4 in autism. 2002;32(8):1457-63.
90. Westover JB, Sweeten TL, Benson M, Bray-Ward P, Torres AR. Immune dysfunction in autism spectrum disorder. Autism-A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour: InTech; 2011.
91. Ferrante P, Saresella M, Guerini FR, Marzorati M, Musetti MC, Cazzullo AGJB, et al. Significant association of HLA A2–DR11 with CD4 naive decrease in autistic children. 2003;57(8):372-4.
92. Bray-Ward P, Torres ARJEbVE. Jonna B. Westover3, Thayne L. Sweeten1, Michael Benson3. 2011:343.
93. Flashner BM, Russo ME, Boileau JE, Leong DW, Gallicano GIJNm. Epigenetic factors and autism spectrum disorders. 2013;15(2):339-50.
94. Lo W-S, Trievel RC, Rojas JR, Duggan L, Hsu J-Y, Allis CD, et al. Phosphorylation of serine 10 in histone H3 is functionally linked in vitro and in vivo to Gcn5-mediated acetylation at lysine 14. 2000;5(6):917-26.
95. Nardone S, Elliott EJFin. The interaction between the immune system and epigenetics in the etiology of autism spectrum disorders. 2016;10:329.
96. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg RJJotAAoC, Psychiatry A. Autism spectrum disorders and epigenetics. 2010;49(8):794-809.
97. Geschwind DHJTics. Genetics of autism spectrum disorders. 2011;15(9):409-16.
98. Devlin B, Scherer SWJCoig, development. Genetic architecture in autism spectrum disorder. 2012;22(3):229-37.
99. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. 2012;485(7397):237.
100. Michaelson JJ, Shi Y, Gujral M, Zheng H, Malhotra D, Jin X, et al. Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. 2012;151(7):1431-42.
101. Veenstra-VanderWeele J, Cook Jr EJMp. Molecular genetics of autism spectrum disorder. 2004;9(9):819.
102. Huguet G, Ey E, Bourgeron TJArög, genetics h. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. 2013;14:191-213.
103. Schaefer GB, Mendelsohn NJJGiM. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. 2008;10(1):4.
104. Liu X, Takumi TJB, Communications BR. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. 2014;452(2):244-53.
105. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes RJEc, psychiatry a. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. 2010;19(3):169-78.
106. El-Fishawy PJPC. The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. 2010;33(1):83-105.
107. Sassone-Corsi P, Christen Y. A Time for metabolism and hormones: Springer; 2016.
108. Iossifov I, O'roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. 2014;515(7526):216.

109. O’Roak BJ, Vives L, Fu W, Egertson JD, Stanaway IB, Phelps IG, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. 2012;338(6114):1619-22.
110. Yuen RK, Thiruvahindrapuram B, Merico D, Walker S, Tammimies K, Hoang N, et al. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. 2015;21(2):185.
111. Voineagu IJNod. Gene expression studies in autism: moving from the genome to the transcriptome and beyond. 2012;45(1):69-75.
112. Ansel A, Rosenzweig JP, Zisman PD, Melamed M, Gesundheit BJFin. Variation in gene expression in autism spectrum disorders: an extensive review of transcriptomic studies. 2017;10:601.
113. Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al. Common genetic variants on 5p14. 1 associate with autism spectrum disorders. 2009;459(7246):528.
114. Weiss LA, Arking DE, Hopkins GDPoJ, Nature tACJ. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. 2009;461(7265):802.
115. Garbett K, Ebert PJ, Mitchell A, Lintas C, Manzi B, Mirnics K, et al. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. 2008;30(3):303-11.
116. Yasuda Y, Hashimoto R, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, et al. Gene expression analysis in lymphoblasts derived from patients with autism spectrum disorder. 2011;2(1):9.
117. Şener EF, Korkmaz K, Öztötop DB, Zararsız G, Özkul YJJoC, Investigations E. Otistik spektrum bozukluklarında SLC6A4 geni ekspresyonunun araştırılması. 2015;6(2).
118. Drury A, Szent-Györgyi AvJTJop. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart 1. 1929;68(3):213-37.
119. Sachdeva S, Gupta MJSPJ. Adenosine and its receptors as therapeutic targets: an overview. 2013;21(3):245-53.
120. Dunwiddie TV, Masino SAJAron. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. 2001;24(1):31-55.
121. Boison D, Singer P, Shen H-Y, Feldon J, Yee BKJN. Adenosine hypothesis of schizophrenia—opportunities for pharmacotherapy. 2012;62(3):1527-43.
122. Cacciari B, Pastorin G, Bolcato C, Spalluto G, Bacilieri M, Moro SJMrinc. A2B adenosine receptor antagonists: recent developments. 2005;5(12):1053-60.
123. Xavier ACGdA. Role of adenosine receptors in suicide 2014.
124. Boison D, Chen J-F, Fredholm BBJCd, differentiation. Adenosine signaling and function in glial cells. 2010;17(7):1071.
125. Shukla M, Mishra PJJomST. Structure-activity relationship for some xanthines as adenosine A1 receptor antagonists, bronchodilators and phosphodiesterase inhibitors: an electric field mapping approach. 1995;340(1-3):159-67.
126. Livingston M, Heaney L, Ennis MJlr. Adenosine, inflammation and asthma—a review. 2004;53(5):171-8.
127. Ryzhov S, Novitskiy SV, Carbone DP, Biaggioni I, Zaynagetdinov R, Goldstein AE, et al. Host A2B adenosine receptors promote carcinoma growth. 2008;10(9):987-95.
128. Gomes CV, Kaster MP, Tomé AR, Agostinho PM, Cunha RAJBaBA-B. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. 2011;1808(5):1380-99.
129. Ralevic V, Burnstock GJPr. Receptors for purines and pyrimidines. 1998;50(3):413-92.
130. Piirainen H, Ashok Y, Nanekar RT, Jaakola V-PJBaBA-B. Structural features of adenosine receptors: from crystal to function. 2011;1808(5):1233-44.
131. Oliveira S, Ardais AP, Bastos CR, Gazal M, Jansen K, de Mattos Souza L, et al. Impact of genetic variations in ADORA2A gene on depression and symptoms: a cross-sectional population-based study. 2019;15(1):37-44.
132. Li T, Ren G, Lusardi T, Wilz A, Lan JQ, Iwasato T, et al. Adenosine kinase is a target for the prediction and prevention of epileptogenesis in mice. 2008;118(2):571-82.
133. Diógenes MJ, Dias RB, Rombo DM, Miranda HV, Maiolino F, Guerreiro P, et al. Extracellular alpha-synuclein oligomers modulate synaptic transmission and impair LTP via NMDA-receptor activation. 2012;32(34):11750-62.
134. Duarte ST. Synaptic dysfunction in early encephalopathies: from genes to function. 2015.
135. Masino SA, Kawamura Jr M, Cote JL, Williams RB, Ruskin DNJN. Adenosine and autism: a spectrum of opportunities. 2013;68:116-21.
136. Masino SA, Svedova J, Kawamura Jr M, DiMario Jr FD, Eigsti I-M. Adenosine and autism-recent research and a new perspective. 2011.

137. Ruskin DN, Svedova J, Cote JL, Sandau U, Rho JM, Kawamura Jr M, et al. Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. 2013;8(6):e65021.
138. STUBBS G, LITT M, LIS E, JACKSON R, VOTH W, LINDBERG A, et al. Adenosine deaminase activity decreased in autism. 1982;21(1):71-4.
139. Bottini N, De Luca D, Saccucci P, Fiumara A, Elia M, Porfirio MC, et al. Autism: evidence of association with adenosine deaminase genetic polymorphism. 2001;3(2):111-3.
140. Shmais GAA, Al-Ayadhi LY, Al-Dbass AM, El-Ansary AKJ. Mechanism of nitrogen metabolism-related parameters and enzyme activities in the pathophysiology of autism. 2012;4(1):4.
141. Buira SP, Albasanz JL, Dentesano G, Moreno J, Martín M, Ferrer I, et al. DNA methylation regulates adenosine A2A receptor cell surface expression levels. 2010;112(5):1273-85.
142. Diniz C, Borges F, Santana L, Uriarte E, Oliveira J, Gonçalves J, et al. Ligands and therapeutic perspectives of adenosine A2A receptors. 2008;14(17):1698-722.
143. Fraportti TT, Contini V, Tovo-Rodrigues L, Recamonde-Mendoza M, Rovaris DL, Rohde LA, et al. Synergistic effects between ADORA2A and DRD2 genes on anxiety disorders in children with ADHD. 2019;93:214-20.
144. Janik P, Berdyński M, Safranow K, Żekanowski CJ. Association of ADORA1 rs2228079 and ADORA2A rs5751876 Polymorphisms with Gilles de la Tourette Syndrome in the Polish Population. 2015;10(8):e0136754.
145. Molero Y, Gumpert C, Serlachius E, Lichtenstein P, Walum H, Johansson D, et al. A study of the possible association between adenosine A2A receptor gene polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder traits. 2013;12(3):305-10.
146. Ahmad SF, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, AL-Ayadhi LY, Attia SMJ. PiN-P, et al. Toll-like receptors, NF- κ B, and IL-27 mediate adenosine A2A receptor signaling in BTBR T+ Itpr3tf/J mice. 2017;79:184-91.
147. Lewis MH, Primiani CT, Muehlmann AMJ. JoP, Therapeutics E. Targeting Dopamine D2, Adenosine A2A, and Glutamate mGlu5 Receptors to Reduce Repetitive Behaviors in Deer Mice. 2019;369(1):88-97.
148. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly KJ. Disorders d. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). 1980;10(1):91-103.
149. İNCEKAŞ GASSALOĞLU S, Baykara B, Avcil S, DEMİRAL YJT. JoP. Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale. 2016;27(4).
150. Sucuoğlu BJTPD. The psychometric characteristics of the Turkish form of the aberrant behavior checklist. 2003;18:77-9.
151. Turgay AJITIT, Kanada. Çocuk ve ergenlerde davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği (Yayınlanmamış ölçek). 1995.
152. Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. Handbook of clinical neurology. 147: Elsevier; 2018. p. 321-9.
153. McDougle CJ. Autism spectrum disorder: Oxford University Press; 2016.
154. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, BEEMER FA, SWAAB H, et al. The 22q11. 2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. 2006;45(9):1104-13.
155. Niklasson L, Rasmussen P, Óskarsdóttir S, Gillberg CJG. M. Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. 2001;3(1):79.
156. Motavalli Mukaddes N, Herguner SJTWJoBP. Autistic disorder and 22q11. 2 duplication. 2007;8(2):127-30.
157. Wenger TL, Miller JS, DePolo LM, de Marchena AB, Clements CC, Emanuel BS, et al. 22q11. 2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. 2016;7(1):27.
158. Meechan DW, Tucker ES, Maynard TM, LaMantia A-SJPotNAoS. Cxcr4 regulation of interneuron migration is disrupted in 22q11. 2 deletion syndrome. 2012;109(45):18601-6.
159. Ansari MA, Nadeem A, Attia SM, Bakheet SA, Raish M, Ahmad SF. JCs. Adenosine A2A receptor modulates neuroimmune function through Th17/retinoid-related orphan receptor gamma t (ROR γ t) signaling in a BTBR T+ Itpr3tf/J mouse model of autism. 2017;36:14-24.
160. Ansari MA, Attia SM, Nadeem A, Bakheet SA, Raish M, Khan TH, et al. Activation of adenosine A2A receptor signaling regulates the expression of cytokines associated with immunologic dysfunction in BTBR T+ Itpr3tf/J mice. 2017;82:76-87.
161. Ahmad SF, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, Mohammad R, Attia SMJMn. Immune alterations in CD8+ T cells are associated with neuronal CC and CXC chemokine receptor regulation through adenosine A2A receptor signaling in a BTBR T+ Itpr3 tf/J autistic mouse model. 2018;55(3):2603-16.

162. Chien W-H, Gau S-F, Chen C-H, Tsai W-C, Wu Y-Y, Chen P-H, et al. Increased gene expression of FOXP1 in patients with autism spectrum disorders. 2013;4(1):23.
163. Karlovich C, Duchateau-Nguyen G, Johnson A, McLoughlin P, Navarro M, Fleurbaey C, et al. A longitudinal study of gene expression in healthy individuals. 2009;2(1):33.
164. Soke GN, Philofsky A, Diguiseppi C, Lezotte D, Rogers S, Hepburn SJA. Longitudinal changes in scores on the Autism Diagnostic Interview—Revised (ADI-R) in pre-school children with autism: Implications for diagnostic classification and symptom stability. 2011;15(5):545-62.
165. Gregg JP, Lit L, Baron CA, Hertz-Picciotto I, Walker W, Davis RA, et al. Gene expression changes in children with autism. 2008;91(1):22-9.
166. Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*. 2011;478:483.
167. Abbott AE, Linke AC, Nair A, Jahedi A, Alba LA, Keown CL, et al. Repetitive behaviors in autism are linked to imbalance of corticostriatal connectivity: a functional connectivity MRI study. 2017;13(1):32-42.



8. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalının yürütmekte olduğu “**Otizm spektrum bozukluğu hastalarında Adenozin 2A reseptör ekspresyon profilinin incelenmesi**” isimli bu klinik araştırmada otizm spektrum bozukluğu olan kişiler psikiyatrik ve genetik açıdan incelenecek ve bulgular sağlıklı kişilerinkiler ile karşılaştırılacaktır. Bu araştırmayla otizm spektrum bozukluğu hastalarının genetik açıdan farklılıklarının tanınması ve bu konudaki bilgilerimizin artırılması amaçlanmaktadır. Çalışmayı 100 otizm spektrum bozukluğu tanısı olan kişi ve 100 sağlıklı kişi ile yapmayı planlıyoruz. Elde edeceğimiz sonuçlarla, gelecekte daha etkin tedavi olanaklarının bulunmasına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Sizin çocuğunuzu bu araştırmaya otizm spektrum bozukluğu tanısı olması nedeniyle örneklem grubunda yer almak üzere davet ediyoruz. Eğer bu çocuğunuzun araştırmada yer almasını kabul ederseniz, çocuğunuza İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında bir takım ölçekler uygulanacaktır ve çocuğunuzun kan örneği vermesi gerekecektir. Çocuğunuzun araştırmaya katılması, onun için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

II. GÖNÜLLÜNÜN HAKLARIYLA İLGİLİ BİLGİLER

Tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz, ismi saklı tutulacak; etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse çocuğunuza ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada çocuğunuzu ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer çocuğunuz sosyal güvenlik kurumuna bağlı ise, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada çocuğunuz yer aldığı için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Araştırmaya çocuğunuzun katılmasını yazılı onay vererek kabul etseniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çocuğunuzu çıkarma husunda özgür olduğunuzu bilmelisiniz.

Yapılacak olan incelemeler, çocuğunuzun beden ya da ruh sağlığı açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Murat COŞKUN ile 0212 414 20 00 / 12820 no’lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

VELİNİN BEYANI

Dr. Hilal AKKÖPRÜ tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğumun bu araştırmaya ‘katılımcı’ olarak dahil edilmesini kabul ettim. Eğer bu çalışmaya çocuğum katılırsa, hekim ile çocuğumun arasında kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük

özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmi kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar çocuğumun sosyal güvenlik kurumundan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için çocuğuma herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında çocuğum bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte 0212 414 20 00 / 12894 numaralı telefondan Dr. Hilal AKKÖPRÜ' yü veya mesai saatleri içinde 0212 41420 00 / 12820 numaralı telefondan Doç. Dr. Murat COŞKUN' u arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya çocuğumun katılmasına izin vermek zorunda değilim ve çocuğum katılmayabilir. Çocuğumun çalışmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun katılmasını reddedersem, bu durumun bana ve çocuğuma herhangi bir olumsuz yansıması olmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda çocuğumun bu çalışmaya 'katılımcı' olarak katılması kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun katılmasını kabul ediyorum.

Velisinin
Adı-soyadı:
İmzası:

Tarih:
Adres:
Tel:

Gönüllünün
Adı-soyadı:
İmzası:

Tarih:
Adres:
Tel:

Araştırmacının

Adı-soyadı:
İmzası:

Tarih:

Adres:
Tel:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalının yürütmekte olduğu “**Otizm spektrum bozukluğu hastalarında Adenozin 2A reseptör ekspresyon profilinin incelenmesi**” isimli bu klinik araştırmada otizm spektrum bozukluğu olan kişiler psikiyatrik ve genetik açıdan incelenecek ve bulgular sağlıklı kişilerinkiler ile karşılaştırılacaktır. Bu araştırmayla otizm spektrum bozukluğu hastalarının genetik açıdan farklılıklarının tanınması ve bu konudaki bilgilerimizin artırılması amaçlanmaktadır. Çalışmayı 100 otizm spektrum bozukluğu tanısı olan kişi ve 100 sağlıklı kişi ile yapmayı planlıyoruz. Elde edeceğimiz sonuçlarla, gelecekte daha etkin tedavi olanaklarının bulunmasına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Sizi bu araştırmanın sağlıklı kontrol grubu kısmında yer almanız için davet ediyoruz. Eğer bu araştırmada yer almayı kabul ederseniz, size İstanbul Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalında bir takım ölçekler uygulanacaktır ve kan örneği vermeniz gerekecektir. Araştırmaya katılmanız sizin için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

II. GÖNÜLLÜNÜN HAKLARIYLA İLGİLİ BİLGİLER

Tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz, ismi saklı tutulacak; etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse çocuğunuza ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada çocuğunuzu ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer çocuğunuz sosyal güvenlik kurumuna bağlı ise, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada çocuğunuz yer aldığı için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Araştırmaya çocuğunuzun katılmasını yazılı onay vererek kabul etseniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çocuğunuzu çıkarma husunda özgür olduğunuzu bilmelisiniz.

Yapılacak olan incelemeler, çocuğunuzun beden ya da ruh sağlığı açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Murat COŞKUN ile 0212 414 20 00 / 12820 no’lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

VELİNİN BEYANI

Dr. Hilal AKKÖPRÜ tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğumun bu araştırmaya ‘kontrol’ olarak dahil edilmesini kabul ettim. Eğer bu çalışmaya çocuğum katılırsa, hekim ile çocuğumun arasında kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük

özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmi kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar çocuğumun sosyal güvenlik kurumundan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için çocuğuma herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında çocuğum bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte 0212 414 20 00 / 12894 numaralı telefondan Dr. Hilal AKKÖPRÜ' yü veya mesai saatleri içinde 0212 41420 00 / 12820 numaralı telefondan Doç. Dr. Murat COŞKUN' u arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya çocuğumun katılmasına izin vermek zorunda değilim ve çocuğum katılmayabilir. Çocuğumun çalışmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun katılmasını reddedersem, bu durumun bana ve çocuğuma herhangi bir olumsuz yansıması olmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda çocuğumun bu çalışmaya 'katılımcı' olarak katılması kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun katılmasını kabul ediyorum.

Velisinin
Adı-soyadı:
İmzası:

Tarih:
Adres:
Tel:

Gönüllünün
Adı-soyadı:
İmzası:

Tarih:
Adres:
Tel:

Araştırmacının

Adı-soyadı:
İmzası
Tarih:
Adres:
Tel:

Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı:

TC Kimlik:

Dosya no:

Doğum Tarihi:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Eğitim:

Özel eğitim:

Kardeş sayısı/yaşı:

Telefon:

Soyağacı:

IQ/QD (varsa):

Regresyon öyküsü: Gelişim öyküsü:

Yürüme:

İlk kelime: Cümle kurma: Tuvalet eğitimi:

Annenin yaşı:

Annede bilinen hastalık (tıbbi/psikiyatrik):

Babanın yaşı:

Babada bilinen hastalık (tıbbi/psikiyatrik):

Akraba evliliği:

Birinci derece akrabalarda bilinen zeka ve gelişim gerilikleri, otizm spektrum bozukluğu:

Ek-3: Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği

ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı tok-Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızımlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler-çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetişkinden kaçınabilir veya mızımlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetişkine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler-çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetişkinin farkında değilmiş gibi gözüktür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal ilişkiler-Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetişkinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetişkine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

1 Uygun taklit-Çocuk beceri düzeyine uygun olan sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal taklit-Çoğu zaman çocuk alkış veya tek cümlelik basit davranışları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda

taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal taklit-Yetişkinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİ

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler- Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

1 Yaşa uygun vücut kullanımı-çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı- bazı minör tuhaflıklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal vücut kullanımı-Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesneleri İlgilenme ve uygun kullanma-beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk-çocuk bir oyuncaka atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncaka etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk-çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncanın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışıık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir, veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk-çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki- günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığıında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik-çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik-çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir.

Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

1 Yaşına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki- çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki-yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki-çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi-çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi-tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi-çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni nesneleri yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesneleri ağzına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesneleri koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki- çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim-konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim-konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhafliklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletişim-anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir, veya bazı anlaşılan kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-sözel olmayan iletişimin immatur kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir, ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Ters olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uca kaymalar gösterebilir.

XIV. ENTELEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka: Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir yada daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif otizm: çocuk yalnızca az sayıda yada yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede otizm: çocuk belirli sayıda yada orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otistik

38-60 Aşırı Derecede Otistik

Ek-4: Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
OTİZM BİRİMİ

Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

Hastanın Adı ;
Dosya No ;

Doğum Tarihi ;
Tarih ;

Aşağıdaki soruları, çocuğunuzun son 1 aydır davranışları göz önünde bulundurarak doldurunuz.

- 0..... davranış problem oluşturmaz
1..... davranış hafif şiddette bir problem oluşturur.
2..... davranış orta derecede bir problem oluşturur.
3..... davranış şiddetli probleme yol açar.

1. Atılgandır (düşünmeden hareket eder.).	0	1	2	3
2. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	0	1	2	3
3. Sakin oturmaz.	0	1	2	3
4. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	0	1	2	3
5. Grup etkinliklerini bozar.	0	1	2	3
6. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	0	1	2	3
7. Aşırı derecede hareketlidir.	0	1	2	3
8. Diğerlerini rahatsız eder.	0	1	2	3
9. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat)	0	1	2	3
10. Ders sırasında yerinde oturmaz.	0	1	2	3
11. Nesneleri bir yere vururken ayaklarını yere vurur ya da kapıları çarpar.	0	1	2	3
12. Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırganır.	0	1	2	3
13. Garip, tuhaf davranışları vardır.	0	1	2	3
14. Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	0	1	2	3
15. Huzursuz, sakın oturmaz.	0	1	2	3
16. Sınıf etkinliklerinde tepki vermez.	0	1	2	3
17. Diğerlerine çok az sosyal tepki verir.	0	1	2	3
18. Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	0	1	2	3
19. İlişki kurmak ya da ulaşmak güçtür.	0	1	2	3
20. Kendisi ile konuşulduğunda dikkatini vermez.	0	1	2	3
21. Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerinde yetersizlik vardır.	0	1	2	3
22. Hiçbir şey yapmaz, oturup etrafı seyreder.	0	1	2	3
23. İşbirliği yapmaz.	0	1	2	3
24. Yönergelere dikkatini vermez.	0	1	2	3
25. Bir pozisyonda uzun zaman oturur ya da durur.	0	1	2	3
26. Yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2	3
27. İçeride kapalıdır, yalnız etkinlikleri tercih eder.	0	1	2	3
28. Kendisini diğerlerinden uzak tutar.	0	1	2	3
29. Dalgın, boşluğa bakar.	0	1	2	3
30. Kayıtsız, tembel /miskin, hareketsizdir.	0	1	2	3
31. Kolayca dikkati başka tarafa çekilir.	0	1	2	3
32. Sevgiye/ şefkate olumsuz tepki verir.	0	1	2	3
33. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.	0	1	2	3
34. Anlamsız, tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
35. Yinelenen el, baş ve vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
36. Öne arkaya sallanır.	0	1	2	3
37. Kollarını, bacaklarını sürekli olarak sallar.	0	1	2	3
38. Yinelenen, tekrar edilen hareketleri vardır.	0	1	2	3
39. Hareket eder ya da başını öne arkaya sallar.	0	1	2	3
40. Kasıtlı olarak kendini incitir.	0	1	2	3

41. Kendine fiziksel zarar verir.	0	1	2	3
42. Kendisine zarar verir.	0	1	2	3
43. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	0	1	2	3
44. Tekrarlanan konuşmaları vardır.	0	1	2	3
45. Duygu durumu çabuk değişir.	0	1	2	3
46. Diğerlerinden ayrı olmayı ister.	0	1	2	3

1. Aşırı hareketlilik (1-15) ;
2. Atalet (16-33) ;
3. Yinelenen davranışlar (34-39) ;
4. Zarar veren davranışlar (40-42) ;
5. Diğer davranışlar (43-46) ;

TOPLAM PUAN ;

Ek-5: Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-V'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Davranış sorunları yada bozukluklarına çocukluk ve ergenlik döneminde oldukça çok rastlanmaktadır. Bu tarama ve değerlendirme ölçeği Amerikan Psikiyatri Birliği'nce ruhsal bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan en son tanı ölçütlerine ve Dr. Turgay'ın konuya ilişkin araştırma bulgularına dayanmaktadır.

Aşağıdaki sorular şu an değerlendirilmesini yaptığınız çocuğun/gencin sık rastlanan davranış sorunlarının bazılarını gözden geçirecek ve değerlendirecektir. Lütfen her bir soruda size en uygun gelen seçeneği işaretleyiniz.

SOYADI :

ADI :

YAŞ :

CİNSİYET :

BUGÜNÜN TARİHİ :

FORMU DOLDURAN KİŞİNİN ÇOCUĞA / GENCE OLAN YAKINLIĞI:

ÇOCUK VE ERGENLERDE DAVRANIM BOZUKLUKLARI İÇİN DSMV-IV'E DAYALI TARAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

(Dr. Atilla Turgay, Eylül 1995)

1. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

Sorun	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
1. Dikkatini ayrıntılara veremez yada okul ödevlerinde, işinde yada diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2. Üzerine aldığı görevlerde yada oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4. Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri yada iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5. Görev ve etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6. Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi, ev ödevi gibi) kaçınır, bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Üzerine aldığı görev yada etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak, araç-gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8. Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanır.	0	1	2	3

1A bölümünde karşılanan ölçüt sayısı: /9

1A bölümünden alınan toplam puan:/27

1. BÖLÜM

B. AŞIRI HAREKETLİLİK- DÜRTÜSELLİK AŞIRI

HAREKETLİLİK

Sorun	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazl
	0	1	2	3
10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerdekıpırdanır.	0	1	2	3
11. Sınıfta yıl yada oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturamaz.	0	1	2	3
12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşturur yada tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir.)	0	1	2	3
13. Sokakta oyun oynamakta yada boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
14. Hep hareket halindedir yada sanki motor takılmış gibi davranır.	0	1	2	3
15. Çok konuşur.	0	1	2	3

DÜRTÜSELLİK

	0	1	2	3
16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17. Sırasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18. Başkalarının sözünü keser yada yaptıklarının arasına girer (başkalarının konuşmaları yada oyunlarına burnunu sokar.)	0	1	2	3

1B bölümünde karşılanan ölçüt sayısı

...../9

1B bölümünden alınan toplam puan

...../27

1A ve 1B bölümlerinde karşılanan toplam ölçüt sayısı

...../18

Bölüm 1A ve 1B'nin toplam puanı

...../54

Ek-6: Etik Kurul Onayı



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 420
Konu: Doç. Dr. Murat COŞKUN hk.

Tarih : 16.03.2018

Sayın Doç. Dr. Murat COŞKUN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Hilal AKKÖPRÜ' nün yürüteceği 2018/370 dosya numaralı "Otizm Spektrum Bozukluğu Hastalarında Adenosin Reseptörü 2A (ADORA 2A) geni ekspresyonunun incelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/03/2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

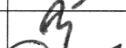
Prof. Dr. A.Yağz ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Otizm Spektrum Bozukluğu Hastalarında Adenosin Reseptörü 2A (ADORA 2A) geni ekspresyonunun İncelenmesi”
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.03.2018		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05	Tarih: 09/03/2018			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Murat COŞKUN’ un sorumluluğunda ve Dr. Hilal AKKÖPRÜ’ nün yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	 TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

Ek-7: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi- Proje Özet Raporu

			
T.C.İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ			
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
PROJE ÖZET RAPORU			
Proje Yürütücüsü	Doç.Dr. Murat COŞKUN		
Proje Kodu	TTU-2018-30570		
Proje Başlığı	Otizm Spektrum Bozukluğu Hastalarında Adenosin Reseptörü 2A (ADORA 2A) geni ekspresyonunun İncelenmesi		
Proje Türü	Tıpta Uzmanlık Tez		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	9		
Proje Durumu	Yürüyen Proje		
Başvuru Tarihi	19.7.2018	Muhtemel Bitiş Tarihi	05.06.2019
Başlangıç Tarihi	5.9.2018	Bitiş Tarihi	
Ek Süre 1 (Ay)		Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	7.992,00 TL		
Ek Ödenek 1	0,00 TL		
Ek Ödenek 2	0,00 TL		
Ek Ödenek 3	0,00 TL		
Toplam Bütçe	7.992,00 TL	Gerçekleşen Harcama	7.776,00 TL

Proje Özeti

Otizm spektrum bozukluğu(OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlamakta olup, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörolojik bir bozukluktur. Uzun süredir bu bozukluğun etiyolojisi ve patogenezi üzerinde çalışılmaktadır. Şu an ki düşünce, otizmin genel olarak genetik, epigenetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığını kabul etmektedir. OSB ile ilişkili olabilecek aday genlerden biri de, 22. kromozomda yer alan Adenosin 2A reseptör(A2AR) genidir. Bu amaçla İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nden(İÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nden takipli 2-18 yaş arası DSM-5'e göre OSB tanısı alan 100 olgu ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş İÜTF Sağlam Çocuk Polikliniği'nden takipli 100 kontrol olmak üzere 2 grup tasarlanmıştır.Bu iki grupta da Total RNA'nın izolasyonu spin kolon formatında çalışan GeneAmp® marka kitle (Hybrid-RTM®;Katolog No:305-106) yapılacak olup kalite ve kantitesi agaroz jelde ve Qubit kullanılarak değerlendirilecektir. Elde edilen RNA'dan cDNA sentezi Thermo Scientific Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (Katolog No:1622) kullanılarak yapılacaktır. cDNA yine Qubit cihazında ölçülecektir. Ekspresyon analizi Real-time PCR ile üç farklı kontrol gen kullanılarak gerçekleştirilecektir. İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 programı kullanılacaktır. Ölçek puanlarıyla gen ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon analizi ile ölçülecektir. Bu çalışma A2AR gen ekspresyonu ile otizm şiddeti ve sorun davranışlar(hiperaktivite, kendine zarar verici davranışlar vs) arasındaki olası ilişkiyi belirleyerek gen ekspresyon profili ve fenotip ilişkisini incelemek, düşük gen ekspresyon profili saptanan hastalar için hastalık oluşturu mekanizmaların aydınlatılması ve bunlara uygun yeni tedavi imkanları açısından önem taşımaktadır.

Proje Ekibi

Arş.Gör.Dr. HİLAL AKKÖPRÜ, Prof.Dr. AHMET OKAY ÇAĞLAYAN

Araştırma Alanları

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anahtar Kelimeler

otizm spektrum bozukluğu, gen ekspresyonu, Adenozin 2A. ,

Rapor Takvimi (Projenin onaylanan rapor planı)

Sıra	Başlık	Beklenen Tarih	Ekleme Tarihi	Onay Tarihi
1	Ara Rapor	05.03.2019	05.03.2019	19.03.2019
2	Sonu#231; Raporu	05.06.2019		

Proje Bütçesi

Bütçe Türü	Tanımı / Adı	Miktar	K.Miktar	Birimi	Birim Fiyatı	KDV	Tutar (KDV'li)	Durumu
Tüketim Malzemesi (Genel)	ekspresyon analiz kiti	100	0	Test	74,00 TL	8	7.992,00 TL	Onaylanan

Bütçe Özeti

Bütçe Türü	Tutar	Yüzde (%)
Tüketim Malzemesi (Genel)	7.992,00 TL	100

Kullanılabilir Bütçe Özeti

	Toplam	Harcama	Avans	Sipariş	Kalan
Seyahat	0,00 TL	0,00 TL	0,00 TL		0,00 TL
Mal,Malzeme,Hizmet	7.992,00 TL	7.776,00 TL	0,00 TL	0,00 TL	216,00 TL

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-soyadı: Hilal AKKÖPRÜ

Doğum tarihi: 1987

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı, Esnaf Hastanesi Ek hizmet binası, Beyazıt, Fatih, İstanbul.

Telefon: 05394857408

E-mail: hilalakkopru@hotmail.com

Eğitim:

13.07.2016 – şimdi: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri ABD

2006 – 2012: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (ELAZIĞ)

2001 - 2004: Fatih Lisesi (ELAZIĞ)

Kongreler ve Ulusal Toplantılar

1. 24. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 9-12 Nisan 2014, Konya
2. 20. Ergen Günleri, 12-14 Kasım 2015, Malatya
3. 25. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 1-4 Nisan 2015, İstanbul
4. 26. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 13-16 Nisan 2016, İzmir
5. 27. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 10-13 Mayıs 2017, İzmir
6. 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 9-12 Mayıs 2018, İstanbul

Poster Sunumları:

- 1- “ Mental Retarde Ergen Bir Olgu Üzerinden, SSRI Tedavisinin İndüklediği Manik Atığın Değerlendirilmesi ” Hilal AKKÖPRÜ, Işık GÖRKER, 20. Ergen günleri, 2015
- 2- “ Ya istismar değilse! “ Erhan Serhat DEMİR, Çağdaş MERİÇ, İpek İLGEN, Hilal AKKÖPRÜ, Gürkan ALTUN, 12. Adli Bildirimler Kongresi, 2015
- 3- “ 9 Yaşındaki Kız Çocuğunda Deliryum Tablosu: Bir Olgu Sunumu ” Hilal AKKÖPRÜ, Nazike YILDIZ, Leyla BOZATLI, Işık GÖRKER, 26. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2016
- 4- “ A Case Of Tuberous Sclerosis Complex Which Shows Regression With Everolimus Treatment “ Hilal Akköprü, Murat Coşkun, Zuhal Yapıcı, 27. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2017
- 5- “ Düşük doz essitalopram kullanımı sonrasında prurutik makülopapüler döküntü gelişimi: olgu sunumu ” Hilal AKKÖPRÜ , Hüsna ESENOĞLU , Murat COŞKUN, 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2018
- 6- “ Sertraline bağlı midriyazis gelişmesi: olgu sunumu ” Hilal AKKÖPRÜ , Songül DERİN , İlyas KAYA , Murat COŞKUN, 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2018
- 7- “ Atomoksetinin dozuna bağlı yüzde döküntü gelişimi: olgu sunumu “ Hilal AKKÖPRÜ , İlyas KAYA , Murat COŞKUN, 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2018
- 8- “ Otistik spektrum bozukluğu olan iki çocukta, aripipirazol kullanımına bağlı lokalize hipertrikozis gelişimi “ Hilal AKKÖPRÜ , Zeynep Nur GÜLLE , Nusret SOYLU, 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2018
- 9- “ Sosyal fobi tanılı bir grup ergenin bağlanma özellikleri ve anne bağlanma şekillerinin sosyal fobiyle ilişkisi ” Songül DERİN, Hilal AKKÖPRÜ, Nusret SOYLU, Behiye ALYANAK, 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2018

Yayınlar

- 1- “ İkili antipsikotik kullanımına bağlı gelişen priapizm: bir olgu sunumu “ Nazike AK, Hilal AKKÖPRÜ, Işık GÖRKER, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 23 (2) 2016.
- 2- “Investigation of Copy Number Variation by arrayCGH in Turkish Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorders”, Görker I¹, Gürkan H², Ulusal S², Atli E², Ayaz G³, Ceylan C⁴, Tozki H², Altay MA⁵, Erol A¹, Yıldız N¹, Direk C¹, Akköprü H⁶, Kilit N⁷, Aykutlu HC¹, Bozatlı L¹, Çelik Z⁸, Berberoğlu KK¹. Noro Psikiyatr Ars. 2018 Apr 26;55(3):215-219.